

**UNTERSUCHUNG DER STRESSREAGIBILITÄT
VERSCHIEDENER PSYCHOIMMUNOLOGISCHER
PARAMETER BEI PATIENTEN MIT
CHRONISCHER URTIKARIA**

NICOLE GROSSE KREYMBORG



INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2007

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2007

© 2007 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Untersuchung der Stressreagibilität verschiedener
psychoimmunologischer Parameter
bei Patienten mit chronischer
Urtikaria**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Nicole grosse Kreymborg
geb. Kielbas

aus Leonberg

Gießen 2007

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychosomatische Medizin
Institut für Medizinische Psychologie
Komm. Leiter: Prof. Dr. U. Gieler
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. biol. hom. J. Kupfer

Gutachter: PD Dr. med. A. Jung

Tag der Disputation: 11.09.2007

Für meine Tochter Luzie

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
1.1	ALLGEMEINES	4
1.2	DEFINITION UND HISTOLOGIE	4
1.2.1	<i>Klinische Klassifikation der Urtikaria</i>	6
1.3	EPIDEMIOLOGIE	8
1.4	KLINIK DER URTIKARIA	9
1.4.1	<i>Kutane Symptome</i>	9
1.4.2	<i>Extrakutane Symptome</i>	11
1.5	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	12
1.5.1	<i>Klassifikation der Urtikaria nach Pathomechanismen</i>	12
1.5.1.1	Immunologischer Ansatz	13
1.5.1.2	Autoimmunologischer Ansatz	15
1.5.1.3	Nichtimmunologischer Ansatz	17
1.5.1.4	Infektionen und assoziierte Begleiterkrankungen	19
1.5.2	<i>Die Mastzelle und ihre Mediatoren</i>	20
1.5.2.1	Histamin	23
1.5.2.2	Andere Mediatoren	24
1.5.3	<i>Formen der Urtikaria und ihre Auslöser</i>	27
1.5.3.1	Akute und chronische Urtikaria	27
1.5.3.2	Physikalische Urtikaria	28
1.5.3.3	Kontakturtikaria	30
1.5.3.4	Chronisch idiopathische Urtikaria (CIU)	30
1.5.3.5	Angioödem	31
1.5.3.6	Urtikaria-Vaskulitis	31
1.5.3.7	Mastozytose	32
1.6	PSYCHOSOMATISCHER ASPEKT DER URTIKARIA	32
1.6.1	<i>Persönlichkeitsstruktur bei Urtikariapatienten</i>	34
1.6.2	<i>Life events</i>	35
1.7	DIAGNOSTIK	36
1.8	THERAPIE	38
1.8.1	<i>Die Vermeidung oder der Verzicht auf auslösende Substanzen</i>	38
1.8.2	<i>Verhinderung der Mastzelldegranulation</i>	39
1.8.3	<i>Verhinderung der Wirkung der Mastzellmediatoren im Zielgewebe</i>	39
2	STRESS	41
2.1	DEFINITION VON STRESS UND STRESSTHEORIEN	41
2.2	STRESS UND IMMUNSYSTEM	45
2.2.1	<i>Psychoneuroimmunologie und Stress in der Dermatologie</i>	49
3	FRAGESTELLUNG	54
4	METHODIK	56
4.1	AUSWAHL DES PATIENTENGUTES	56
4.1.1	<i>Stichprobe</i>	56
4.2	UNTERSUCHUNGSABLAUF	57
4.2.1	<i>Trierer Sozial-Stresstest</i>	59
4.2.2	<i>Urtikariaanamnesebogen</i>	61
4.2.3	<i>Erlanger-Atopie-Score</i>	61

4.2.4	Sozialfragebogen.....	62
4.2.5	Probengewinnung.....	62
4.2.6	Messung der vegetativen Reaktion.....	63
4.3	PARAMETERBESTIMMUNGSVERFAHREN	64
4.3.1	Differentialblutbild	64
4.3.2	IgE- Messung.....	64
4.3.3	Tryptase-Messung.....	65
4.3.4	ECP-Messung.....	65
4.3.5	sIL-2 Rezeptor Messung.....	66
4.3.6	s-ICAM-3 Messung.....	66
4.3.7	Kortisol aus Speichelproben	67
5	ERGEBNISSE	68
5.1	BESCHREIBUNG DER STICHPROBE	68
5.1.1	Geschlecht und Alter	69
5.1.2	Schulbildung und Beruf.....	69
5.1.3	Familienstand, Kinder, Haushalt und Wohnort	70
5.1.4	Genussmittel.....	70
5.2	BESCHREIBUNG DER GRUPPE DER URTIKARIAPATIENTEN	72
5.2.1	Krankheitsdauer und Anamnesedaten.....	72
5.2.2	Arztbesuche, Therapien und weitere Erkrankungen in der Gruppe der Urtikariapatienten	73
5.2.3	Einschätzung zur Krankheitsauslösung und Lebensqualität.....	74
5.2.4	Atopiescore.....	76
5.2.5	Schweregrad und aktueller Hautbefall	76
5.2.6	Korrelation zwischen Schweregrad und den Laborparametern	78
5.3	BETRACHTUNG DER UNTERSUCHTEN PARAMETER BEI URTIKARIAPATIENTEN UND DER KONTROLLGRUPPE	79
5.3.1	Anspannung und Nervosität	80
5.3.2	Vegetative Parameter	81
5.3.3	Kortisol im Speichel	82
5.3.4	ECP, Leukozyten und weitere Parameter.....	82
5.4	DIFFERENTIELLE BETRACHTUNGEN DER PARAMETER ZUM ERSTEN MESSZEITPUNKT UND DES SCHWEREGRADES AM UNTERSUCHUNGSTAG IN DER GRUPPE DER URTIKARIAPATIENTEN	84
5.4.1	Vergleich der untersuchten Parameter in Abhängigkeit der Auftretenshäufigkeit der Urtikariasymptomatik	84
5.4.2	Vergleich der Parameter in Abhängigkeit weiterer Merkmale der Urtikariaanamnese	88
5.5	UNTERTEILUNG DER URTIKARIAPATIENTEN NACH HÄUFIGKEIT DER SYMPTOMATIK	89
5.5.1	Vergleich der Untergruppen anhand der erhobenen Parameter.....	89
5.5.1.1	Anspannung/Nervosität und Vegetative Parameter	89
5.5.1.2	ECP und Tryptase	90
5.5.1.3	Weitere Laborparameter	91
5.6	UNTERTEILUNG DER URTIKARIAPATIENTEN NACH BEFALLZUNAHME	93
5.6.1	Vergleich der Untergruppen hinsichtlich einiger Merkmale aus dem Anamnesefragebogen	93
5.6.2	Vergleich der Untergruppen anhand der erhobenen Parameter.....	95
5.6.2.1	Anspannung/Nervosität und Vegetative Parameter	95
5.6.2.2	ECP und Tryptase	96
5.6.2.3	Weitere Laborparameter	97

6	DISKUSSION	99
6.1	BETRACHTUNG DER STICHPROBE	99
6.1.1	<i>Alter und Geschlecht</i>	99
6.1.2	<i>Schulbildung und Beruf.....</i>	99
6.1.3	<i>Konsum von Genussmitteln.....</i>	99
6.2	BETRACHTUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVES.....	100
6.2.1	<i>Krankheitsdauer und Krankheitsanamnese</i>	100
6.2.2	<i>Arztbesuche und Therapien.....</i>	101
6.2.3	<i>Krankheitsauslöser und Lebensqualität.....</i>	102
6.2.4	<i>Schweregrad und Symptomatik am Untersuchungstag.....</i>	103
6.3	BETRACHTUNG DER PARAMETER BEIDER GRUPPEN AM UNTERSUCHUNGSTAG ...	104
6.3.1	<i>Anspannung und Nervosität</i>	104
6.3.2	<i>Vegetative Parameter.....</i>	105
6.3.3	<i>Kortisol im Speichel</i>	105
6.3.4	<i>Weitere Parameter.....</i>	106
6.3.4.1	<i>ECP</i>	106
6.3.4.2	<i>Tryptase.....</i>	107
6.3.4.3	<i>sIL-2R</i>	108
6.3.4.4	<i>Differentialblutbild</i>	109
6.3.4.5	<i>IgE und ICAM 3</i>	112
6.4	VERGLEICH DER PARAMETER IN ABHÄNGIGKEIT EINZELNER MERKMALE DER URTIKARIAANAMNESE ZUM JEWEILS ERSTEN MESSZEITPUNKT	113
6.4.1	<i>Häufigkeit der Urtikariaschübe.....</i>	113
6.4.2	<i>Rubrik Symptombdauer und Rubrik Besserung der Symptomatik im Urlaub 114</i>	
6.5	VERGLEICHENDE BETRACHTUNG EINIGER PARAMETER DER UNTERGRUPPEN ZUR HÄUFIGKEIT DER URTIKARIASYMPTOMATIK	115
6.5.1	<i>Anpassung/Nervosität und vegetative Parameter.....</i>	115
6.5.2	<i>ECP und Tryptase</i>	115
6.5.3	<i>Weitere Laborparameter.....</i>	116
6.6	SYMPTOMATIK DER URTIKARIAPATIENTEN AM FOLGETAG UND VERGLEICHENDE BETRACHTUNG ANHAND DER MERKMALE DES ANAMNESEBOGENS UND WEITERER PARAMETER	117
6.6.1	<i>Merkmale des Urtikariaanamnesebogens</i>	117
6.6.2	<i>Anspannung/Nervosität und vegetative Parameter.....</i>	118
6.6.3	<i>ECP und Tryptase</i>	118
6.6.4	<i>Weitere Parameter.....</i>	119
6.7	KRITISCHE BETRACHTUNG DER STUDIE	119
7	ZUSAMMENFASSUNG	121
8	LITERATURVERZEICHNIS	127
9	ANHANG.....	139
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	175
11	LEBENS LAUF	177
12	DANKSAGUNG	178

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Geprägt durch die charakteristischen Symptome wie das Brennen (ure) und die Schwellung (Essera), die Weißfärbung (M. porcellaneus) oder das Stechen wie beim Kontakt mit Brennnesseln (Urtica urens) gab es im Laufe der Geschichte unterschiedliche Namen für das Krankheitsbild der Urtikaria (Henz 1996a). Hippokrates beschrieb dieses Krankheitsbild bereits im fünften Jahrhundert vor Christi als Antwort der Haut auf den Kontakt mit Brennnesseln (Greaves 2002).

Alle Namen bezogen sich stets auf eines der sichtbaren oder spürbaren Hautsymptome bzw. auf die Ähnlichkeit zur Hauterscheinung, die beim Kontakt mit Brennnesseln auftritt. So findet man in verschiedenen Sprachen den Begriff der Nesselsucht (Valentini 1690): Nettle rash (Hartford 1740), Randados (spanisch= Nesseln 1751) oder Knidosis (knide = griechisch Nessel 1833).

Bereits im Jahre 1740 findet sich die Bezeichnung Urticatio (Zedler) und durch Frank (1792) hat das Krankheitsbild seinen bis heute gültigen Namen erhalten: Urtikaria, angelehnt an den lateinischen Namen für Brennnessel (Henz 1996a).

Im Laufe des 19. und Anfang des 20. Jahrhundert wurden mit der Entdeckung der Mastzelle durch Paul Ehrlich, des Histamins durch Dale und Wardlaw und des IgE durch Ishizaka die Grundsteine zum Verständnis des Pathomechanismus der Urtikaria gelegt (Henz 1996a).

1920 entdeckte Lewis die vaskuläre Antwort der menschlichen Haut auf Histamin und beschrieb die Urtikaria durch die so genannte "Triple Response", bestehend aus Ödem, Rötung und Juckreiz. Riley und West demonstrierten 1940, dass der Ursprung des Histamins die Mastzelle ist und die Arbeitsgruppen um Kaplan war 1978 in der Lage als weiteren Baustein die Histaminfreisetzung in der befallenen Haut eines Patienten mit chronischer Urtikaria nach zu weisen (Kaplan, Horakova et al. 1978; Greaves und O'Donnell 1998; Greaves 2002).

1.2 Definition und Histologie

Unter Urtikaria versteht man eine zentrale Schwellung mit umgebendem

Reflexerythem und gleichzeitigem Auftreten von Juckreiz. All das unterliegt einer zeitlichen Begrenzung von Minuten bis Stunden (Schroepl 1989; Kobza Black 1996; Henz 1996a).

Die Quaddeln erscheinen ödematös, rosa oder rot, ein ebenfalls vorkommendes zentrales Abblassen kann zum Auftreten eines Ringmusters führen. Die Größenordnung der Hauterscheinungen reicht von einem Millimeter bis zu einigen Zentimetern oder größer. Man kann sie an jeder Stelle des Körpers finden (Burrall, Halpern et al. 1990; Soter 1991). Die Hautsymptomatik verschwindet meist innerhalb von 24 Stunden und geht in einen *restitutio ad integrum* über (Sabroe und Greaves 1997). Die Schwellung kann sich neben der Quaddelbildung auch in der Infiltration tiefer liegender Hautanteile manifestieren. Dieses Phänomen führt zum so genannten Angioödem, einer subkutanen Schwellung vorwiegend des Gesichtes oder der Mund- und Rachenschleimhaut, die meist nicht von Juckreiz begleitet wird (Henz 1996a). Das Angioödem, auch Quincke Ödem genannt, besteht meist über einige Tage und kann sowohl alleine, als auch in Begleitung von Urtikaria auftreten (Soter 1991).

Histologisch gesehen besteht eine Quaddel aus einem Ödem der Epidermis und der oberen Dermis, welches durch eine Weitstellung der Venolen und Lymphgefäße zustande kommt (Henz 1996a). In histologischen Untersuchungen der perivaskulären Infiltrate finden sich zelluläre Bestandteilen von T-Lymphozyten, Eosinophilen, Monozyten und Mastzellen, aber auch Zytokine, Tryptase, Chemokine und Expression von Adhäsionsmolekülen (Burrall, Halpern et al. 1990; Armenaka und Rosenstreich 1992; Caproni, Volpi et al. 2003). Ähnlich Ergebnisse erhält man in der Untersuchung von Biopsaten aus angiomatösen Bereichen, mit dem einzigen Unterschied, dass das Ödem und die Infiltration hier bis in die Subkutis reichen (Burrall, Halpern et al. 1990). Dieses zelluläre Infiltrat ist je nach Zellvorkommen charakteristisch für einige Urtikariaformen, besonders der chronischen Verlaufsformen, einige Autoren gehen davon aus, dass sich ein Infiltrat nur hier entwickelt (Krishnaswamy und Youngberg 2001).

In Tabelle 1 werden einige charakteristische Infiltrate und die entsprechenden Urtikariaformen vorgestellt. In einer Serie von Untersuchungen an befallener und gesunder Haut konnten Henz und Mitarbeiter zeigen, dass es in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung zu einer deutlichen Vermehrung von Mastzellen in befallener und in gesunder Haut kommt (Henz und Zuberbier 2000). In einer

ähnlichen Untersuchung 1983 bei 43 Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria (CIU) fanden sich zehnmal höhere Werte an Mastzellen und Monozyten in befallener Haut als in gesunder Haut (Natbony, Phillips et al. 1983).

Tabelle 1 Entzündliche Infiltrate bzw. Vermehrung von Zellen der Haut bei verschiedenen Urtikariatypen (Henz 1996a)

Neutrophile Granulozyten	Urtikaria-Vaskulitis Selten: akute und chronische Urtikaria
Eosinophile Granulozyten	Allergische Urtikaria, Druckurtikaria Cholinergische Urtikaria
T-Lymphozyten	Persistierende Quaddeln
Mastzellen	Urtikaria pigmentosa Chronische Urtikaria (mäßig)

1.2.1 Klinische Klassifikation der Urtikaria

Die Definition einer akuten bzw. einer chronischen Urtikaria beruht einzig und allein auf der zeitlichen Komponente des Auftretens der ansonsten vergleichbaren Symptomatik.

Die akute Urtikaria wird definiert durch einen zeitlichen Rahmen von sechs bis acht Wochen, in dem es zum Auftreten der Symptomatik kommt (Soter 1991). Man unterteilt weiter in eine akut intermittierende Form, bei der es zu Rezidiven erst nach Wochen oder Monaten kommt und einer akut kontinuierlichen Form, bei der es zu täglichen Episoden kommen kann.

Die chronische Form zeichnet sich aus durch ein wiederkehrendes Vorkommen von Urtikaria und/oder Angioödem, das über einen Zeitraum von sechs Wochen hinausgeht (Vonakis und Saini 2005). Auch hier trennt man eine chronisch rezidivierende Form (Bildung von Quaddeln im Abstand von einigen Tagen) von einer chronisch kontinuierlichen Form (tägliche Bildung von Quaddeln) (Henz 1996a). Die Tabelle 2 zeigt eine im klinischen Alltag gebräuchliche Klassifikation nach Dauer, Frequenz und Ursachen. Leider finden sich einige Ungereimtheiten innerhalb dieser Klassifikation, so weisen die physikalischen Urtikariaformen ebenfalls einen chronischen Charakter auf, werden jedoch aufgrund ihrer exogenen Auslöser als eigenständige Untergruppe betrachtet und aufgeführt. Andere Formen wie die

Mastozytose und die Urtikaria-Vaskulitis laufen aus historischen Gründen noch unter dem Begriff der Urtikaria, obwohl ihre Symptomatik die Definitionen für Quaddeln und Angioödeme im engeren Sinne nicht erfüllt (Zuberbier, Greaves et al. 2001a).

Tabelle 2 Klassifikation der Urtikaria aufgrund von Dauer, Frequenz und Ursachen
(Zuberbier, Greaves et al. 2001a)

a. Spontane Urtikaria	<u>Dauer</u>	<u>Frequenz</u>
1. akute Urtikaria	< 6 Wochen	Spontanes Auftreten der Quaddeln an den meisten Tagen
2. chronische Urtikaria	> 6 Wochen	Spontanes Auftreten der Quaddeln
- kontinuierlich	täglich	
- rezidivierend	Tage bis Wochen	
b. Physikalische Urtikaria	<u>Auslösende Faktoren</u>	
1. Dermographische U.	Mechanisches Reiben	
2. Druckurtikaria	Vertikaler Druck	
3. Kälteurtikaria	Kälte/s/r Luft/Wasser/Wind	
4. Wärmeurtikaria	Lokalisierte Wärme	
5. Lichtinduzierte U.	UV u./o. sichtbares Licht	
6. Vibrationsurtikaria	Vibrationen (z.B.Preßlufthammer)	
c. Spezielle Formen		
1. Cholinergische Urtikaria		
2. Adrenerge Urtikaria		
3. Kontakturtikaria (allergisch oder pseudoallergisch)		
4. Aquagene Urtikaria		
d. andere Erkrankungen (die aus historischer Sicht den Urtikariaformen zugeordnet)		
1. Urtikaria pigmentosa (Mastozytose)		
2. Urtikaria-Vaskulitis		
3. Familiäre Kälteurtikaria (Vaskulitis)		

1.3 Epidemiologie

Epidemiologische Angaben über die Urtikaria variieren von Publikation zu Publikation sehr stark und die begrenzte Auswahl an Literatur zu diesem Thema macht eine allgemeingültige Aussage über Inzidenzen und Prävalenzen der verschiedenen Urtikariaformen unmöglich. Es finden sich Angaben über Prävalenzen in der Literatur, die je nach Patientengut zwischen 0,05 % (Paul und Greilich 1991) und 35,0% (Glaser 1956) schwanken.

Dass die Urtikaria eine häufige Erkrankung ist, die ungefähr 1,3% der Bevölkerung betrifft und ca. 3% des Patientengutes einer Hautarztpraxis ausmacht, zeigten Paul und Greilich in ihrer prospektiven Studie über ein Jahr an Patienten einer Allgemeinarztpraxis, einer Hautarztpraxis und einer Universitäts-Haut-Poliklinik (Paul und Greilich 1991).

Kobza Black und Doutre gehen sogar davon aus, dass 15-20 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens mindestens einmal eine Urtikaria und/oder ein angioneurotisches Ödem entwickeln (Kobza Black 1996; Doutre 1999). 25 % der betroffenen Personen leiden unter der chronischen Form, die länger als sechs Wochen andauert und wiederum 50 % dieser Patientengruppe entwickeln im Laufe der Zeit ein Angioödem. In 50% der Fälle mit chronischer Urtikaria kommt es zu einer Besserung der Symptomatik im Verlauf des ersten Jahres, bei 25 % zwischen dem ersten und zweiten Jahr und bei den restlichen 25 % besteht die Erkrankung länger als zwei Jahre (Leznoff 1998). Anderen Untersuchungen zufolge liegt die allgemeine Spontanremissionsrate der chronischen Urtikaria bei 20 % bzw. bei 30-55% innerhalb der ersten fünf Jahre (Henz und Zuberbier 2001; Kozel und Sabroe 2004).

Die häufigste Form stellt die akute Urtikaria dar, gefolgt von den Gruppen der physikalischen und chronisch-rezidivierenden Urtikaria (Haas 1995), bei letzterer überwiegt mit etwa 50% der Anteil der chronisch idiopathischen Form, bei der kein direkter Auslöser gefunden werden kann (Doutre 1999; Greaves 2002).

Für die CIU finden sich ungefähre Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von 0,1 – 3% und zwar im Verhältnis Frauen zu Männer 2:1 (Sabroe und Greaves 1997). Die Befragung von 5003 Personen in Spanien erbrachte eine Prävalenz der chronischen Urtikaria von 0,6%. Die Prävalenz ist mit einer Odds Ratio von 3,82 bei Frauen signifikant höher als bei Männern (Gaig, Olona et al. 2004).

Allgemein tritt die Urtikaria bei Frauen häufiger auf als bei Männern, z.B. betrug die

Prävalenz in Schweden 0,11% für Männer und 0,14% für Frauen (Hellgren 1983). Vor allem bei den physikalischen Formen überwiegen Frauen mit 61,1%, während bei nicht-physikalischen Formen der Frauenanteil bei nur 53,6% liegt (Paul und Greilich 1991).

Der Altersgipfel liegt zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr, wobei die Urtikaria in jedem Lebensabschnitt auftreten kann, vor allem jedoch zwischen dem dritten und vierten Lebensjahrzehnt (Gaig, Olona et al. 2004). Nach dem sechsten Lebensjahrzehnt tritt sie nur sehr selten zum ersten Mal in Erscheinung (Haas 1995). Je nach Form findet sich auch eine unterschiedliche Altersverteilung, z.B. leiden vorwiegend jüngere Menschen an den physikalischen Formen der Urtikaria, während ältere Patienten häufiger an der chronisch endogenen Form erkranken (Paul und Greilich 1991).

In einem Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 wurden zur Erfassung der Morbidität allergischer Erkrankungen innerhalb der deutschen Bevölkerung 7099 Probanden durch Ärzte interviewt und 6974 Teilnehmer füllten einen Fragebogen aus. Unter anderem wurden auch allergische Hautquaddeln (Urtikaria) mit erfasst. Bezüglich der Prävalenz der Urtikaria war in dieser Erhebung ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern auffällig. Das Verhältnis Frauen zu Männern war hier 2-3:1. Insgesamt scheinen Frauen allgemein häufiger von Allergien betroffen zu sein. Interessanterweise haben nur 30% der Urtikariapatienten, die an dieser Befragung teilnahmen, im Verlaufe ihres bisherigen Lebens keine weiteren allergischen Erkrankungen gehabt. Eine häufige Kombination war Urtikaria/Kontaktdermatitis oder Urtikaria/Nahrungsmittelallergie und Urtikaria/Neurodermitis, die jeweiligen Prävalenzen lagen zwischen 20 und 30%. Als Erklärung gibt der Autor eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Nahrungsmittel als gemeinsamer Auslöser für Urtikaria oder Neurodermitis an (Hermann-Kunz 2000).

1.4 Klinik der Urtikaria

1.4.1 Kutane Symptome

Das Leitsymptom der Urtikaria ist die Quaddel. Sie entsteht meist auf dem Boden eines feinen Erythems, welches in kurzer Zeit in eine umschriebene, erhabene und sehr häufig von einem Juckreiz begleitende Schwellung übergeht.

Durch das Auftreten eines Reflexerythems wird die anfängliche Rötung weiter

verstärkt. Zum Teil kann es auch zu einer zentralen Abblassung kommen, was der Quaddel ein ringförmiges Aussehen verleiht. Die Anordnung der Quaddeln reicht von vereinzeltem Auftreten verschiedenster Größen, so z.B. punktförmige, nur stecknadelgroße Quaddeln bei der cholinergen Form bis zur Girlanden- bzw. Landkartenform aus in einander übergehender Quaddeln, zum Teil zentimetergroß wie bei der Reaktion auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit (Burrall, Halpern et al. 1990; Henz 1996a; Greaves 2000). Natürlich finden sich auch immer wieder ungewöhnliche und von Patient zu Patient sehr individuelle Muster. Eine Erklärung für die zum Teil sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder der Urtikaria könnte in den, zu verschiedenen Zeiten produzierten Faktoren, wie Prostaglandine, Zytokine, Leukotriene nach der Mastzellaktivierung zu finden sein (Hennino, Berard et al. 2006).

Urtikaria kann überall auf der Haut vorkommen, sogar die Kopfhaut, die Handflächen und die Fußsohlen können betroffen sein. Die Zunge und der Gaumen werden hauptsächlich bei der Kälteurtikaria oder im Rahmen eines Angioödems miteinbezogen (Greaves 2000). Bei einigen Formen findet sich eine Assoziation zwischen Lokalisation und Auslöser der Erkrankung. So z.B. bei der Druckurtikaria, die sich häufig in Bereichen von Tragegurten, Gürteln oder Gummizügen manifestiert.

Neben Quaddeln kann man auch auf andere Formen wie z.B. Papulas oder Plaques stoßen. Auch die Entstehung von Blasen bei sehr intensiven Ödemen wurde beobachtet (Henz 1996a). Eine Sonderform der Urtikaria stellt die sog. Urtikaria-Vaskulitis dar. Hier zeigen sich einige Abweichungen von der obengeschilderten Symptomatik. Ein Fortdauern der Herde über einen Zeitraum von 24 Stunden und das Vorfinden einer zentralen Abblassung und eines unscharf begrenzten Verfärbung spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für eine Vaskulitis. Weitere charakteristische Merkmale sind die besondere Schmerzhaftigkeit, ein Brennen und eine bleibende Pigmentierung. Diese Form der Urtikaria ist häufig assoziiert mit systemischen Erkrankungen. In einer Studie mit 72 Patienten fanden sich 42% mit Angioödem, 49% mit Arthralgien, 21% hatten eine obstruktive Lungenerkrankung, Bauch- oder Thoraxschmerzen fanden sich bei zwölf Patienten und Fieber in sieben Fällen, ein Raynaud Syndrom, Uveitis und Episcleritis lagen bei 4-6 % vor. Noch ist nicht ganz geklärt, ob die Urtikaria-Vaskulitis eine primäre Erkrankung oder einen sekundären Randeffect darstellt (Krishnaswamy und Youngberg 2001).

Urtikarielle Schwellungen entstehen innerhalb von Sekunden bis Minuten und bilden sich meist im Laufe von 30-60 Minuten zurück (Soter 1991; Doutre 1999). Selten kommt es wie z.B. bei der Druckurtikaria zu einer Persistenz der Quaddeln von zwei bis sechs Stunden, in einigen Fällen der CIU sogar acht bis zwölf Stunden (Greaves 2000). Gründe für die Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Quaddeln dürften in der Stärke und der Art der Mastzellstimulation und dem Spektrum der dabei im Gewebe freigesetzten Mediatoren sowie in der entsprechenden Intensität des entzündlichen Infiltrates zu suchen sein (Henz und Zuberbier 2000; Hennino, Berard et al. 2006). Angioödeme persistieren meist bis zu 72 Stunden und werden eher von Schmerz als von Juckreiz begleitet (Zuberbier, Greaves et al. 2001a).

Die meisten Patienten empfinden den mit den Quaddeln einhergehenden Juckreiz als sehr unangenehm. Sie beschreiben ihn vorwiegend als Brennen und verspüren das Bedürfnis sich durch festes Reiben der befallenen Haut eine Linderung zu verschaffen. Wie auch das Aussehen und die Größe der Quaddeln von Patient zu Patient variieren, so scheint auch der Juckreiz seinen individuellen Charakter zu haben. Beschrieben werden Phänomene wie Brennen, Prickeln oder Stechen (Greaves 2000). Vor allem an behaarter Kopfhaut und an Hand- und Fußinnenflächen ist der Juckreiz besonders intensiv. Verschiedene Gründe werden für die Tatsache herangezogen, dass der Juckreiz vor allem nachts und nach Erwärmen des Körpers auftritt. Der Abfall des endogenen Steroidspiegels, verringerte Kontrolle des zentralen Nervensystems durch Ermüdung oder die Erwärmung der Haut mit erhöhter Ansprechbarkeit der Mastzellen und besserer Durchblutung scheinen dafür verantwortlich zu sein (Henz 1996a).

1.4.2 Extrakutane Symptome

Neben den oben beschriebenen charakteristischen Hautmanifestationen kann es auch bei der Urtikaria zu systemischen Symptomen kommen. Die häufigsten Gebiete, in denen es zu einer Mitbeteiligung kommt sind die oberen Atemwege und der Gastrointestinaltrakt, vor allem nach Aufnahme von Inhalations- oder Nahrungsmittelallergenen (Henz 1996a). Die Symptomatik kann zum einen durch ursächliche Beteiligung des Gastrointestinaltraktes (Entzündungen, Infektionen) oder zum anderen durch die zirkulierenden chemischen Mediatoren hervorgerufen werden. Diese Mechanismen können dann zu folgenden Beschwerden führen: Heiserkeit, Atemnot, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Arthralgien,

Kopfschmerzen und hypotensivem Blutdruck. Auch neurologische Symptome wie epileptische Anfälle, Paresen, Hirnödeme wurden beobachtet (Burrall, Halpern et al. 1990; Soter 1991). Des Weiteren gibt es auch Assoziationen zu endokrinen Störungen, z.B. Hyperthyreoidismus. Der Verdacht, dass thyreoidale Antikörper ursächlich an der Urtikariaentstehung beteiligt seien bestätigte sich jedoch nicht (Henz und Zuberbier 2000). Spezifische Laborveränderungen der akuten oder chronischen Urtikaria gibt es nicht. In einigen Fällen zeigte sich eine Neutrophilie (17%), Eosinophilie (15%), eine Erhöhung des Gesamt-IgE nur bei 13% (Henz 1996a).

1.5 Ätiologie und Pathogenese

Während die Ätiologie der Urtikaria im weitesten Sinne noch ungeklärt ist, kann man davon ausgehen, dass die wichtigsten Schritte der Pathophysiologie der Urtikaria bekannt sind (Armenaka und Rosenstreich 1992; Henz und Zuberbier 2000).

In der Vergangenheit wurden mehrere Versuche unternommen eine einheitliche Klassifikation nach zugrunde liegenden Pathomechanismen aufzustellen, die Schwierigkeit liegt jedoch in der Überschneidung der Mechanismen zwischen den verschiedenen Urtikariaformen und in der Tatsache, dass zum Teil noch gar keine gesicherte Pathogenese bekannt ist (Zuberbier, Greaves et al. 2001a). Deshalb finden im klinischen Alltag diese Klassifikationen keine Anwendung.

1.5.1 Klassifikation der Urtikaria nach Pathomechanismen

Das Kernstück der Urtikariaentstehung basiert auf der Stimulation von Mastzellen und deren Ausschüttung von vasoaktiven, inflammatorischen und chemotaktischen Mediatoren. Diese Mediatoren sind im weiteren Verlauf für die Symptomatik und die Dauer des Krankheitsbildes zuständig (Hennino, Berard et al. 2006).

In Abbildung 1 wurde vereinfacht eine Klassifikation der Urtikaria nach möglichen Pathomechanismen vorgenommen

- A Immunologisch

 1. Antigen-induziert (Typ 1 Reaktion)
 2. Immunkomplexvermittelt (Typ 3 Reaktion)
 3. Autoimmun

B Nicht-immunologisch

 1. direkte Histaminliberatoren/Mastzelldegranulatoren
 2. Pseudoallergie; Aspirin und Angiotensin-converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer
 3. direkte vasoaktive Substanzen

C andere

 1. Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten, Pilze)
 2. assoziierte Begleiterkrankungen (Tumore, Sarkoidose)

D Idiopathisch

Abbildung 1 Ätiologie und mögliche Pathomechanismen der Urtikaria (in Anlehnung an (Grattan, Powell et al. 2001; Zuberbier, Greaves et al. 2001a)

In der Freisetzung der Mediatoren und deren Wirkungsweisen (z.B. Mastzelldegranulation, Vasodilatation) schließen sich die einzelnen Schritte zu einem gemeinsamen Weg zusammen.

1.5.1.1 Immunologischer Ansatz

Ein Weg führt, wie in der Abbildung ersichtlich wird, über die Aktivierung des Immunsystems. Hier sind wiederum mehrere Immunantworten beschreiben.

- IgE-vermittelte Sofortreaktion, Typ 1 nach Gell und Coombs

Hierbei kommt es nach Kontakt mit einem harmlosen Antigen zur Produktion von IgE-Antikörpern. Diese Antikörper binden nun an den $FC\epsilon RI$ (hochaffiner IgE Rezeptor) auf der Oberfläche von Mastzellen und werden bei erneutem Kontakt mit dem Allergen vernetzt. Diese Vernetzung und die Bindung des Allergens an den Antikörper führen zur Degranulation der Mastzelle. Daran schließt sich eine Sofortreaktion innerhalb etwa 15-30 Minuten an, die je nach Dosis des Antigens und des Eintrittsweges sehr unterschiedlich sein kann.

Verschieden Zytokine (Interleukin (IL) 4, IL13) induzieren die IgE-Produktion durch

einen Isotopenwechsel der B-Zellen. Nach Aktivierung der IgE-Reaktion kann diese Immunantwort durch basophile Granulozyten, Mastzellen und eosinophile Granulozyten weiter verstärkt werden (Hennino, Berard et al. 2006).

- zytotoxische Immunreaktion, Typ 2 nach Gell und Coombs

Hier spielen vor allem Arzneimittel eine wichtige Rolle als Antigen. Das Antigen wird auf der Zelloberfläche gebunden und dient als Angriffsort für Antikörper der IgG-Gruppe. Dadurch kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Entfernung der Zellen aus dem Körper. Selten kommt es hierbei durch Freisetzung der Komplementfaktoren C3a und C5a, den so genannten Anaphylatoxinen, zur Mastzelldegranulation und damit zur Entstehung einer urtikariellen Symptomatik. Ebenso wird den Anaphylatoxinen eine chemotaktische Wirkung auf die Mastzelle zugeschrieben (Henz und Zuberbier 2000)

- Immunkomplexvermittelte Reaktion, Typ 3 nach Gell und Coombs

Zu dieser Art von Überempfindlichkeitsreaktionen kommt es durch Ablagerung von Antigen-Antikörperkomplexen, sog. Immunkomplexen, an bestimmten Stellen des Gewebes. Diese Immunkomplexablagerungen lösen so meist eine Komplementreaktion aus und werden anschließend phagozytiert. Bei kleineren Aggregaten kann es zur lokalen Gewebsschädigung (z.B. an Gefäßen) kommen oder durch Kopplung an Leukozyten zur Aktivierung des Komplementsystems und Freisetzung von C5a, welches eine lokale Entzündungsreaktion mit erhöhter Gefäßpermeabilität hervorrufen kann (sog. Arthus-Reaktion). Durch eine ebenfalls ausgelöste Mastzelldegranulation kann es auch hier zu einem urtikariellen Hautausschlag kommen (Hennino, Berard et al. 2006).

Während der Typ 2 relativ selten als Auslösemechanismus für die Urtikaria in Frage kommt, scheint es über die Komplementaktivierung durch zirkulierende Immunkomplexe (Typ 3) einen größeren Zusammenhang zu geben. So lassen sich z.B. die Urtikaria-Vaskulitis, die Urtikaria als Reaktion auf Blut/Blutprodukte und infektiöser Genese darauf zurückführen (Henz 1996a; Doutre 1999). Auch bei einem infektiösen Geschehen kann es durch die Bildung von IgG- oder IgM-Antigen Komplexen und deren Bindung an die Gefäßwand zur Auslösung einer Typ 3 Immunantwort und somit zur Entstehung der Urtikaria kommen (Doutre 1999).

Auslöser der Typ 1 Immunantwort sind so genannten Allergene (= Antigene, die eine allergische Immunantwort auslösen). Die meisten Allergene finden sich in Nahrungs- und Arzneimitteln. Bei Allergenkontakt kommt es innerhalb von 15-30 Minuten zur IgE-vermittelten Sofortreaktion. Bekannte Allergene sind z.B. Albuminderivate in Milch und Eiweiß, Glykoproteine in Tomaten, Gluteline in Reis und Getreide. Vor allem in Hülsenfrüchten, Meerestieren und frischen Früchten sind weitere Allergene enthalten, die eine IgE-vermittelte Immunantwort auslösen können (Henz und Zuberbier 1996).

Leider lassen sich die Allergene nicht immer ermitteln. So ist bis heute unklar wie es bei einigen Untergruppen der physikalischen Urtikaria zu einer IgE-vermittelten Immunreaktion kommt. Bei der Lichturtikaria wird das Vorliegen eines Allergens angenommen, gesichert werden konnte dieser Verdacht bis lang jedoch nicht (Armenaka und Rosenstreich 1992; Henz und Zuberbier 2000). In anderen Bereichen wie im Fall der aquagenen Urtikaria nimmt man inzwischen an, dass ein spezifisches Antigen in der Epidermis der Haut vorliegt, welches bei Kontakt mit Wasser herausgelöst wird und in die Dermis diffundieren kann. Somit fungiert das Wasser als Vehikel und stellt nicht das kausale Antigen dar (Grabbe 1996a).

Neben den genannten gibt es auch einige Substanzen, die auf direktem Wege ohne Allergenkompetenz zu einer Mastzelldegranulation führen können, z. B. Bakterientoxine, Autoantikörper gegen IgE oder den Fc ϵ RI-Rezeptor des IgE und durch Mediatoren aus weiteren Zellen des Immunsystems (Armenaka und Rosenstreich 1992; Henz und Zuberbier 1996; Tharp 1996)

1.5.1.2 Autoimmunologischer Ansatz

Gerade die Autoimmunogenese ist in den letzten Jahren ins Zentrum des Interesses gerückt. Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit dieser Thematik. Einige konnten bereits funktionelle IgG-Antikörper gegen die α -Untereinheit des hochaffinen Oberflächenrezeptor Fc ϵ RI auf den Mastzellen und gegen IgE-Antikörper nachweisen (Hide, Francis et al. 1993; Fiebiger, Maurer et al. 1995). Inzwischen fand man bei ungefähr 30% der Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria diese Antikörper (Greaves und O'Donnell 1998; Sabroe, Seed et al. 1999; Grattan, Sabroe et al. 2002). Neueste Studien sprechen gar von 40-60% der Patienten mit bis dahin CIU (Grattan 2004; Platzer, Grattan et al. 2005; Puccetti, Bason et al. 2005). Diese Antikörper führen zu einer Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen in

vitro. Durch die Injektion autologen Serums in die Haut dieser Patienten kommt es zum Auftreten einer Reflexrötung, Quaddelbildung und Juckreiz, wofür die zirkulierenden Antikörper verantwortlich gemacht werden (Greaves und O'Donnell 1998; Grattan, Sabroe et al. 2002; Greaves 2002). Immer wieder wird die Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen untersucht. Die Arbeitsgruppe um Leznoff und Sussmann konnte bei 14% von 624 Patienten Schilddrüsenantikörper nachweisen im Vergleich dazu fanden sich nur bei 6% der Allgemeinbevölkerung die entsprechenden Antikörper (Leznoff und Sussman 1989). Auch andere Autoimmunerkrankung scheinen häufiger mit der Autoantikörper-positiven chronischen Urtikaria assoziiert zu sein, als dies bei Patienten ohne Antikörpernachweis der Fall ist (Grattan, Sabroe et al. 2002; Kaplan 2004). Auch im klinischen Bereich zeigte eine Untersuchung von Sabroe und Mitarbeitern einen Unterschied im Schweregrad der Erkrankung. So waren eine großflächigere Ausdehnung der Quaddeln, ein stärkerer Juckreiz und ein höherer Anteil mit systemischen Begleitsymptomen bei Patienten mit Antikörpernachweis auffällig (Sabroe, Seed et al. 1999; Sabroe und Greaves 2006).

Die Diagnose einer autoimmunausgelösten Urtikaria erfolgt zum einen mit Hilfe von Bioassays als Goldstandard zur Entdeckung funktioneller Autoantikörper, welche jedoch sehr aufwendig und teuer sind, zum anderen mit Hilfe des autologen Hautserumtests (ASST) mit einer Sensitivität von beinahe 70% und einer Spezifität von 80% (Grattan, Sabroe et al. 2002). Neuere Studien sprechen jedoch inzwischen auch bei den Immunoassay auf endogene histaminfreisetzende Faktoren von einer Sensitivität und Spezifität von 75% (Platzer, Grattan et al. 2005). Ein weiterer Test zur Identifikation von CIU-Patienten mit Autoantikörpern kann der positive Nachweis einer Aktivierung der Basophilen durch entsprechende IgG-Antikörper mittels Durchflußzytometrie sein, hiermit fanden sich bei 50% der untersuchten CIU-Patienten entsprechende Antikörper (De Swert, Van Den Keybus et al. 2005).

Jedoch gibt es neben diesen Stimmen auch kritische Bemerkungen zu dieser Autoimmuntheorie. Die Arbeitsgruppe um Nettis kritisierte die Verwendung des ASST zum Nachweis einer Autoimmunogenese. Sie verweisen auf neuere Befunde, die die Reaktivität der Haut beim ASST nicht auf die IgG-Antikörper gegen FcεRI zurückführen. Des Weiteren lassen sich ihrer Ansicht nach diese Autoantikörper, die sich bei vielen Patienten mit CIU finden lassen auch in der Normalbevölkerung und bei anderen Erkrankungen nachweisen. Sie widersprechen auch den

Schweregradunterschieden zwischen Patienten mit bzw. ohne positivem ASST (Nettis, Dambra et al. 2002) . Auch Henz und Zuberbier schreiben dem Auftreten der Autoantikörper eher eine sekundäre Bedeutung zu. Sie konnten keine Verbesserung der Beschwerden durch Elimination der Antikörper entdecken und machten eine Erhöhung der Histokompatibilitätshauptkomplex-(MHC)-Klasse II Expression bei Patienten mit CIU für die Autoantikörperbildung verantwortlich (Henz und Zuberbier 2000) .

1.5.1.3 Nichtimmunologischer Ansatz

Ein weiterer Pathomechanismus, der zu einer urtikariellen Symptomatik führen kann ist der Weg über eine direkte nichtimmunologische Freisetzung von Histamin. Diesen Weg nehmen einige Faktoren wie z.B. diverse Polymere, biologische Polypeptide, Toxine von Bakterien oder Schlangen, Nahrungsmittelbestandteile in Fisch, Erdbeeren oder Meeresfrüchten, Chemikalien und Pharmazeutika (Burrall, Halpern et al. 1990).

Weitere potentielle Mastzelldegranulatoren werden bei Tharp aufgelistet: Neuropeptide wie Substanz P, Calcitonin gene-related peptide, Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Neurokinin Y und Adenosin Triphosphate, und Hormone (Östrogen, Gastrin, Corticotropin) (Tharp 1996) .

Andere Autoren ergänzen die Liste um Kinine, ACTH und Major basic protein (MBP) (Armenaka und Rosenstreich 1992). Die genannten Neuropeptide sind zum einen direkte Mastzelldegranulatoren, zum anderen besitzen sie selbst eine vasodilatative Fähigkeit durch direktes Angreifen an der Gefäßwand. Sezerniert werden sie über Nervenendigungen der sensiblen Nerven, ausgelöst über einen sog. Axonreflex, eine Reizung der Nervenfasern in der Haut und verschiedener physikalisch oder chemisch stimulierter Zellen (Doutre 1999). Durch diesen afferenten Stimulus, der orthodrom zentral und gleichzeitig antidrom in die Peripherie geleitet wird, kann über die efferente Funktion des sensiblen Nerven durch Freisetzung der Neuropeptide eine sog. neurogene Entzündungsreaktion hervorgerufen werden. Hierbei führt unter anderem die Aktivierung der Mastzelle durch die Neuropeptide zur Hautreaktion (Panconesi und Hautmann 1996).

Für Substanz P konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass es nicht nur über die Fähigkeit zur Mastzelldegranulation verfügt, sondern auch eine direkte Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorrufen kann. Intradermal injiziert hat

es eine molare Potenz, die 400x höher ist als Histamin. Des Weiteren entsteht ein positiver Feedbackmechanismus durch erneute Mastzellaktivierung (Armenaka und Rosenstreich 1992; Sabroe und Greaves 1997).

Die möglichen Wirkungsweisen der pharmakologischen Verbindungen beruhen zum einen auf einer Fähigkeit zur Vernetzung der IgE-Rezeptoren auf der Mastzelloberfläche, zum anderen auf indirektem Weg über die Freisetzung von Substanz P aus Neuronen der Haut (Armenaka und Rosenstreich 1992). Auch die Auslösung einer immunologischen Reaktion der Typen 1 und 3 werden nicht ausgeschlossen (Burrall, Halpern et al. 1990). Auch die so genannte Intoleranzreaktion oder Pseudoallergie ruft auf nichtimmunologischem Wege eine urtikarielle Reaktion hervor (Schlumberger 1983). Der IgE-unabhängige Mechanismus, der durch Nahrungsmittelzusatzstoffe, Aspirin und andere nichtsteroidale Antiphlogistika ausgelöst wird ist zum Teil noch unklar (Henz und Zuberbier 1996). In einer In-vitro- Untersuchung fand sich bei Aroma- und Nahrungsmittelzusatzstoffen keine direkte Histaminfreisetzung, jedoch eine erhöhte Ansprechbarkeit auf die anschließende Stimulation mit proinflammatorischen Mastzellaktivatoren C5a und Substanz P (Henz und Zuberbier 2000).

Einige Autoren führen die Wirkung von Aspirin und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika auf eine Abnormalität des Arachnoidonsäuremetabolismus zurück. Die Fähigkeit zur Inhibierung der Prostaglandinsynthese der E-Serie führt zu einer Verminderung des zyklischen Adenosinmonophosphat- (cAMP-)Levels in der Mastzelle, was zu einer Steigerung der Mediatorenfreisetzung führt. Auf dem zweiten Wege kommt es zu einer Erhöhung des von Azetylsalizylsäure unbeeinflussten Arachnoidonsäuremetabolismus. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion an Leukotrienen, die sowohl eine vasodilatative, als auch eine exsudative und bronchospastische Wirkung haben (Burrall, Halpern et al. 1990; Soter 1991). Somit erklären sich die sichtbaren Hautveränderungen und Symptomverstärkung bei bis zu 20-40% der Patienten mit chronischer Urtikaria und die vor allem bei Patienten mit Asthma bronchiale vorkommende Verschlechterung der Atemwegssymptomatik nach Einnahme von Azetylsalizylsäure. Das Auftreten nach Exposition variiert von 15 Minuten bis zu 20 Stunden. Wobei letztere Zeitspanne meist bei einer reinen Urtikaria/ Angioödemreaktion ohne Asthmabeschwerden zu beobachten ist (Burrall, Halpern et al. 1990; Soter 1991). Bei einem weiteren Medikament, den in der Inneren Medizin häufig verordneten ACE-Hemmern wurde das Auftreten von Quaddeln oder

einem Angioödem beobachtet. Durch seine pharmakologische Wirkungsweise scheint es den Abbau der Kinine zu hemmen. Kinine sind zum einen histaminliberisierend und zum anderen eigenständige Vasodilatoren. Gesichert werden konnte diese Theorie jedoch noch nicht (Grattan, Powell et al. 2001).

In seltenen Fällen scheinen auch eigenständige vasoaktive Substanzen ohne Mastzelldegranulation zu einer urtikariellen Reaktion führen zu können, die vorwiegend in Nahrungsmitteln oder Medikamenten enthalten sind. Z.B. die direkte Aufnahme histaminreicher Nahrungsmittel oder der Genuss von Substanzen, die in den Histaminkatabolismus eingreifen können, wie z.B. Tyramin (Burrall, Halpern et al. 1990; Henz und Zuberbier 1996).

1.5.1.4 Infektionen und assoziierte Begleiterkrankungen

Mikroorganismen spielen in der Ätiologie der Urtikaria eine eher nebensächliche Rolle. Nur wenige Erreger wie z.B. Streptokokken, Mykoplasmen, Herpes-, Hepatitis- und Masernviren, diverse Parasiten und Pilze können eine urtikarielle Reaktion auslösen und nur in einigen Fällen kommt es dazu. Außer bei den parasitären Infektionen kommt es im Allgemeinen nur selten zu einer IgE-Antikörperbildung.

Dennoch sind auch bei diesen Infektionen die Zahl der Urtikariafälle eher gering (Burrall, Halpern et al. 1990; Henz und Zuberbier 1996).

Bei den Viruserkrankungen beobachtet man vor allem bei der Hepatitis B Infektion die meisten urtikariellen Exantheme, man vermutet eine Typ 3 Reaktion als Auslösemechanismus (Burrall, Halpern et al. 1990). Gerade in den letzten Jahren gab es viele Untersuchungen und Veröffentlichungen zum Thema der Helicobacter pylori Infektion als Auslöser einer Urtikaria. Zwar ließ sich in bis zu 30% der Patienten eine Helicobacter pylori Infektion nachweisen, aber ein kausaler Zusammenhang konnte noch nicht bewiesen werden. Man vermutet eher eine indirekte immunologische Rolle der Helicobacterinfektion in der Induktion der Autoantikörperproduktion bei der Autoimmunurtikaria (Greaves 2000; Greaves 2002). Verschiedene Untersuchungen belegen jedoch die Annahme, dass auf dem Boden chronischer Infekte die Initiierung einer Urtikariaentstehung möglich ist.

Auch akute Atemwegsinfekte können mit einer akuten Urtikaria einhergehen (Henz und Zuberbier 2000).

In einer Untersuchung in Finnland wurde gezeigt, dass eine Behandlung begleitender Sinusitiden und Erkrankungen der Zähne zu einer Verbesserung der Symptomatik

von Urtikariapatienten führt (Liutu, Kalimo et al. 1998).

Gelegentlich scheint die chronische Form der Nesselsucht das Symptom einer zugrunde liegenden Krankheit zu sein, vor allem neoplastische Prozesse oder Kollagenosen werden dann diagnostiziert (Sveum 1996). Dabei mögen Veränderungen im Immunsystem, z.B. die Expression von Neoantigenen oder die Sekretion von Mediatoren transformierter Zellen eine Rolle spielen. Wird diese zugrunde liegende Krankheit behandelt, sei es durch chirurgische oder chemotherapeutische Behandlung, klingen die urtikariellen Beschwerden meistens ab (Henz und Zuberbier 1996; Schocket 2006).

1.5.2 Die Mastzelle und ihre Mediatoren

Die verschiedenen Wege zur Mastzellaktivierung münden nun in dem gemeinsamen Schritt der Mediatorenfreisetzung und damit in der Auslösung der charakteristischen Symptomatik dieses Krankheitsbildes.

Im Zentrum steht die Mastzelle. Wichtig ist vor allem ihr lokales Vorkommen in verschiedenen Körperregionen, ihr Ansprechen auf unterschiedlichste Auslöser und das Freisetzen wirkungsvoller Mediatoren, die zur Entstehung und ev. Chronifizierung einer urtikariellen Reaktion beitragen.

Die Mastzelle ist eine zentrale Effektorzelle zahlreicher Vorgänge der Haut. Sie ist eine ubiquitär vorkommende mononukleäre Zelle, 6-17µm groß, gewebsständig, die in der Haut vor allem an Blutgefäßen, Haarfollikeln, Talgdrüsen und Nervenendigungen zu finden ist. Mastzellen machen 2-8% der dermalen Zellen aus, eine Anzahl von ca. 7.000/mm³ und sind außer in der Haut bevorzugt noch in Lunge, Gastrointestinaltrakt und Hirn anzutreffen (Grabbe, Haas et al. 1994; Doutre 1999). Sie besitzen an ihrer Oberfläche den hochaffinen IgE-Rezeptor FcεRI und einen Stammzellfaktor-(SCF)-Rezeptor. Letzterer scheint für die Ankopplung und somit für die Entwicklung und Reifung der Zelle durch den potenten Induktor SCF aus Fibroblasten zuständig zu sein (Grabbe, Haas et al. 1994).

Für die Zellaktivierung über den Membranrezeptor müssen zwei IgE-Moleküle von einem Antigen über die Fab-Stücke vernetzt werden („capping“). Die genauen molekularen Mechanismen der Signaltransduktion über Calcium (Ca²⁺) und die Regulierung der Degranulation sind noch nicht vollständig geklärt (Melendez und Khaw 2002).

Menschliche Hautmastzellen können jedoch auch über zahlreiche andere

Substanzen antigenunabhängig stimuliert werden, wie die verschiedenen Pathomechanismen der nichtimmunologischen Mastzellaktivierung zeigen. Substanzen aus Bienengift, Substanz P, Compound 48/80 und C3a aktivieren gänzlich unabhängig von spezifischen Rezeptoren direkt über G-Proteine. Die Mastzellmediatoren werden nun entweder in einer zytoplasmatischen Granula freigesetzt oder durch Diffusion sezerniert (Grabbe, Haas et al. 1994; Melendez und Khaw 2002). Mastzellen finden sich in der Haut, meist in der Nähe von Neuronen. Parasympathische Nervenstimulation kann somit zu einer Verstärkung oder Auslösung der Mastzellaktivierung führen. Des Weiteren zeigen aktuelle Untersuchungen an Tieren, dass das Corticotropin releasing Hormon (CRH) über einen neurotensinabhängigen Prozess zu einer Mastzellaktivierung und Gefäßpermeabilitätssteigerung in der Haut führen kann (Donelan, Boucher et al. 2006). Auch exprimieren Mastzellen einen CRH-Rezeptor an ihrer Oberfläche, dessen Aktivierung ebenfalls zu einer Degranulation und der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren führt (Theoharides, Donelan et al. 2004).

Der Mastzelle sehr ähnlich sind die im Blutzirkulierenden Basophilen Granulozyten. Vor allem in der Expression des FcεRI und ihrer Aktivierung über diesen Rezeptor mit anschließender Freisetzung von Histamin und Leukotrien (L) C4 entsprechen sie den Mastzellen. Sie unterscheiden sich jedoch in dem Fehlen von weiteren Mediatoren wie Prostaglandin (PGL) D2 und den Proteasen Tryptase und Chymase. Auch die Konzentration des Histamins in der Granula ist geringer als in Mastzellen (Sabroe und Greaves 1997; Doutre 1999). Dank der chemotaktischen Fähigkeiten einiger Mediatoren der Mastzelle gelingt den basophilen Granulozyten die Migration ins Gewebe. Ihr Nachweis gelingt besonders in der Spätphasereaktion ungefähr elf bis zwölf Stunden nach Antigenkontakt, bei der es zu einem zweiten Anstieg von Histamin ohne weitere Tryptase oder PGL Zunahme kommt, wofür die Degranulation der Basophilen verantwortlich scheint (Sabroe und Greaves 1997).

Tabelle 3 Moleküle, die von Mastzellen (...) synthetisiert und ausgeschüttet werden
(Janeway und Travers 1997)

Produktklasse		
Enzym	Tryptase, Chymase, KathepsinG, Carboxypeptidase	Umbau der Bindegewebsmatrix
Toxische Mediatoren	Histamin, Heparin	Toxisch für Parasiten, erhöhen die Gefäßdurchlässigkeit, bewirken Kontraktion der glatten Muskulatur
Zytokine	IL-4, IL-13	Stimulieren und verstärken die Reaktion der TH2-Zellen
	IL-3, IL-5, GM-CSF (Granulozyten-Makrophagenkolonien-stimulierender Faktor)	Fördern die Bildung und Aktivierung von Eosinophilen
	TNF α (vorgefertigt und gespeichert in den Granula)	Fördert die Entzündungsreaktionen, stimuliert die Bildung von Zytokinen in vielen Zelltypen, aktiviert die Endothelzellen (dadurch verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen)
Lipidmediatoren	Leukotriene C4 und D4	Kontraktion der glatten Muskulatur, erhöhte Gefäßdurchlässigkeit, Schleimsekretion, Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion
	Blutplättchen aktivierender Faktor (PAF)	Chemotaxis von Leukozyten, verstärkte Produktion von Lipidmediatoren, Aktivierung von Neutrophilen, Eosinophilen und Blutplättchen

Je nach Produktklasse konnte in den letzten Jahren Unterschiede in der Kinetik der Sekretion aus Mastzellen festgestellt werden. Innerhalb von Minuten werden Substanzen wie das fertig gespeicherte Histamin und die Tryptase oder die in einer einfachen enzymatischen Reaktion entstehenden Lipidmediatoren ins Gewebe

freigesetzt. Diese verursachen eine schnelle Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit und sind für die meist in Sekunden ablaufende Sofortreaktion verantwortlich.

Die meisten Zytokine können erst nach einer De-novo-Proteinsynthese sezerniert werden, was im Allgemeinen einige Stunden in Anspruch nimmt. Ihre Wirkung, endet in der so genannten Spätreaktion, die zu anhaltenden Ödemen führt (Henz und Zuberbier 2000). Einige Lipidmediatoren haben auch chemotaktische Wirkung. Neben Tumornekrosefaktor (TNF) α - oder histamininduzierter Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen locken sie weitere Entzündungszellen ins Gewebe (Grabbe, Haas et al. 1994). Auch können sie wie CRH und Urocortin, welche ebenfalls von Mastzellen synthetisiert und nach Aktivierung des $Fc\epsilon RI$ freigesetzt werden, ihrerseits als Mastzellaktivatoren wirken und die Gefäßpermeabilität steigern (Theoharides, Donelan et al. 2004). Welche Klasse der Moleküle freigesetzt wird, kann von Individuum zu Individuum, von Organ zu Organ variieren und ist abhängig vom momentanen hormonellen und psychologischen Zustand und dem jeweiligen Triggerfaktor (Theoharides 2002).

Das Zusammenspiel all dieser Mediatoren und weiterer einflussnehmender Histaminliberatoren oder vasoaktiver Substanzen wie zum Beispiel der Kinine oder der Anaphylatoxine mündet in der Entstehung der urtikariellen Beschwerdesymptomatik. Sowie die Mastzelle als Primäreffektorzelle anzusehen ist, so nimmt das Histamin eine zentrale Rolle in der Wirkung der Mediatoren ein.

1.5.2.1 Histamin

Histamin ist wohl der wichtigste und der best untersuchte Mediator. Seine Rolle in der Pathogenese des Krankheitsbildes wurde in vielen Studien untersucht und im weitesten Sinne geklärt. Histamin ist ein biogenes Amin, welches als präformierter Mediator in allen Mastzellen und in geringerer Konzentration auch in basophilen Leukozyten vorkommt. Auch Keratinozyten setzen nach Stimulation mit Ultraviolett (UV) B-Strahlung Histamin frei. Bindegewebsmastzellen enthalten mehr Histamin als Mastzellen der Mukosa (Armenaka und Rosenstreich 1992). Histamin bindet an H1 und H2 Rezeptoren der Blutgefäße und verursacht so eine Vasodilatation und eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Plasmaexsudation und demzufolge zu einem sichtbaren Erythem und Ödem (Burrall, Halpern et al. 1990; Sabroe und Greaves 1997).

Ein weiterer Effekt ist die Auslösung eines Reflexerythems durch Stimulation freier

Nervenendigungen und damit Freisetzung von Substanz P und anderen Neuropeptidasen. Dies und das Auftreten des Juckreizes wird der Aktivierung des H1-Rezeptors zugeschrieben (Sabroe und Greaves 1997; Doutre 1999).

Neben dieser Histaminwirkung, die sich durch die vorwiegend dermale und perivaskuläre Lokalisation der Mastzellen ergibt, löst Histamin in anderen mastzellreichen Organen über seine spezifischen Rezeptoren Kontraktionen der glatten Muskulatur aus, die dann in der Lunge zum Bild des Bronchospasmus führen. Durch einen Feedbackmechanismus limitiert es seine eigene Freisetzung, jedoch auch die anderer Mediatoren (Doutre 1999). Weitere Wirkungen des Histamins auf den Organismus, wie z.B. die Steigerung der Magensaftsekretion sind bekannt, spielen aber für das Krankheitsbild der Urtikaria keine Rolle und werden somit auch nicht näher erläutert.

Eine für die weitere Entzündungsreaktion wichtige Eigenschaft des Histamins scheint die chemotaktische Wirkung über den H1 –Rezeptor auf z.B. eosinophile oder polymorphkernige Leukozyten zu sein (Burrall, Halpern et al. 1990). Den gleichen Effekt, die Anlockung von Entzündungszellen ins Gewebe, erreicht Histamin über die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen (Grabbe, Haas et al. 1994). Über Stimulation des H2-Rezeptor kommt es zu einer antagonistischen Reaktion mit antiinflammatorischer Wirkung wie z.B. der Inhibition der Leukozytenchemotaxis (Armenaka und Rosenstreich 1992).

Während eines Urtikariaschubes lässt sich eine vorübergehende Erhöhung des Histaminspiegels im Serum (hier kommt es jedoch zu einer Metabolisierung des Histamin innerhalb von Minuten nach Exkretion) und in den Quaddeln nachweisen (Armenaka und Rosenstreich 1992; Doutre 1999).

1.5.2.2 Andere Mediatoren

Es gibt mehrere Gründe, die für eine Beteiligung weiterer Substanzen an der Entstehung der urtikariellen Reaktion sprechen. Zum einen finden sich Quaddeln, die bei Patienten mit chronischer Urtikaria länger bestehen, als es dem Histamin alleine zugeschrieben werden könnte. Zum anderen verbessern Antihistaminika in der Therapie die Symptomatik nur teilweise und führen nicht zu einer kompletten Beseitigung der Quaddeln.

Wie schon weiter oben in der Tabelle 3 gezeigt wurde, lassen sich die anderen Mediatoren der Mastzelle in verschiedene Produktklassen einteilen.

In der Klasse der Enzyme finden sich Substanzen, die für die Identifikation der Mastzelle und den Nachweis der Degranulation eine wichtige Rolle spielen. Je nach Vorkommen der einzelnen Proteasen lassen sich drei Phänotypen unterscheiden. Sie enthalten entweder nur Tryptase (mucosal type), selten nur Chymase oder beide Enzyme (connective tissue type).

Die fast nur in Mastzellen in relevanten Mengen exprimierte Protease Tryptase wird gemeinsam mit z.B. Histamin bei der Mastzelldegranulation ins Gewebe oder die Zirkulation freigesetzt. Nach der Freisetzung aus der Mastzellgranula erfolgt die Aktivierung des Enzyms durch den neutralen pH-Wert des extrazellulären Milieus. Gebunden an Heparin, welches ebenfalls in der Mastzelle vorliegt befindet sich die Tryptase für einige Stunden in einer stabilen Form. Andere Proteine mit hoher Affinität zu Heparin können durch Lösen dieser Verbindung eine Inaktivität der Tryptase bewirken (Alter und Schwartz 1989; Schwartz 1991). Tryptase besitzt die Fähigkeiten andere Zellen zu stimulieren, Peptidhormone zu spalten, Pro-Enzyme zu aktivieren und spielt somit eine Rolle in Entzündungs- und Umbauvorgängen des Gewebes. Die genauere biologische Funktion ist weitgehend ungeklärt. Nur im Tiermodell ließen sich einige Wirkungen untersuchen. So fand sich eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, wahrscheinlich durch Umwandlung ubiquitär vorkommender Kininogene in die vasodilatativ potenteren Kinine und eine Aktivierung des Komplementsystems (C3) durch Freisetzung der Anaphylatoxine (C3a). Weiterhin wird die Fähigkeit zur Expression von IL-8 und einem intrazellulären Adhäsionsmolekül ICAM-1 angenommen, welche die Adhäsion bzw. Migration der Leukozyten ermöglicht. Als Marker und Verlaufsparmeter für die Typ 1 Reaktionen nach Gell und Coombs, die Mastzellaktivierung und deren Lokalisation im Gewebe ist dieses Enzym empfindlicher und spezifischer als Histamin (Ludolph-Hauser, Rueff et al. 1999). Laut einer Studie, die in einer Notaufnahme an Patienten mit schweren akuten Asthmaanfällen oder mit einem anaphylaktischen Schock nach Bienenstich durchgeführt wurde, lassen sich Histamin und Tryptase zu verschiedenen Abnahmezeitpunkten im Serum nachweisen. So findet sich ein Maximum des Histaminlevels bereits fünf bis zehn Minuten nach einer experimentell ausgelösten systemischen anaphylaktischen Reaktion, Tryptase erst nach ein bis zwei Stunden. In einigen Fällen war in den ersten 15-30 Minuten nach dem Ereignis kein Tryptasespiegel nachweisbar. Nach etwa einer Stunde befindet sich der Histaminspiegel wieder am Ausgangsniveau, während sich erhöhte Tryptasewerte

noch einige Stunden im Kreislauf finden lassen (Schwartz, Yunginger et al. 1989).

Die Mastzellstimulation führt unter anderem auch zur Herstellung von Produkten des Arachnoidonsäuremetabolismus (Prostaglandine und Leukotriene), die jedoch auch durch die Anwesenheit anderer Entzündungszellen wie z.B. der eosinophilen Granulozyten produziert werden können. Ihre Freisetzung führt vor Ort zur Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Zusammen mit ebenfalls sezernierten Zytokinen ($\text{TNF}\alpha$, IL4) übt LC4 einen positiven Effekt auf die Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1, E-Selectin und einem vaskulären Adhäsionsmolekül VCAM-1 auf Endothelzellen aus und stimuliert die Adhäsion der Leukozyten (Sabroe und Greaves 1997; Krishnaswamy und Youngberg 2001). Untersuchungen zeigten eine erhöhte Expression der Adhäsionsmoleküle in Hautbiopsaten sowohl symptomatischer, als auch quaddelfreier Hautstellen. Das wird auf den Effekt weiterer Moleküle wie z.B. des P-Selectin oder des $\text{TNF}\alpha$ zurückgeführt (Haas, Hermes et al. 2001).

Ein weiterer bei Aktivierung der Mastzellen produzierter Mediator ist der Thrombozyten aktivierende Faktor (PAF), der zum einen eine chemotaktische Wirkung auf Neutrophile und Thrombozyten hat, zum anderen induziert er die Sekretion vasoaktiver Amine, wie z.B. Serotonin aus Thrombozyten. Diese vasoaktiven Amine können direkt auf Gefäße, Muskeln und Nerven wirken. Häufig findet sich dieser Mechanismus bei der Kontakturtikaria (Doutre 1999). In der Haut fungiert PAF als Vasodilatator und ruft bei sub- und intrakutaner Injektion in die Haut nach zehn Minuten eine histaminähnliche Rötung und Schwellung hervor (Armenaka und Rosenstreich 1992).

Nach erfolgreicher Stimulation der Mastzelle kommt es wie bereits erwähnt zur Bildung mehrerer Zytokine, die dann nach einigen Stunden sezerniert werden. Darunter finden sich $\text{TNF}\alpha$, IL1,3,5,6,8,10,13 und der GM-CSF (Henz und Zuberbier 2000) und IL-4 (Sabroe und Greaves 1997). Die Funktion der einzelnen Zytokine bei der chronischen Urtikaria ist in vielen Fällen noch nicht geklärt. Im Allgemeinen scheinen sie für die endotheliale Aktivierung durch gesteigerte Expression von Adhäsionsmolekülen und die Rekrutierung und das priming weiterer Entzündungszellen zuständig zu sein (Krishnaswamy und Youngberg 2001). Diese Befunde sind nicht nur in befallener Haut nachweisbar, sondern interessanterweise auch in gesunder Haut von Urtikariapatienten (Henz und Zuberbier 2000).

Substanzen wie PAF, IL3, IL5, GM-CSF wirken chemotaktisch auf eosinophile

Granulozyten, IL-8 verstärkt auf Monozyten und T-Helferzellen. Einige Mastzellprodukte wirken komplementaktivierend und bewirken so einen positiven feedback über C3a und C5a (Henz 1996a). Angelockte Zellen wie eosinophile und basophile Granulozyten besitzen ihrerseits substanzreiche Granula. So sezernieren basophile Granulozyten ebenfalls Histamin in geringen Mengen und Leukotriene (Sabroe und Greaves 1997). Eosinophile Granulozyten setzen bei Degranulation zum einen mehrere histaminliberierende Substanzen frei (MBP, kationisches eosinophiles Protein (ECP)), zum anderen finden sich ebenfalls das Entzündungsgeschehen unterstützende Zytokine (IL3,5, GM-CSF) und Lipidmediatoren (Janeway und Travers 1997).

In der Literatur ist der lösliche Interleukin-2 Rezeptor (sIL2-R) als Marker der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Krankheiten des atopischen Formenkreises bereits häufig untersucht worden (Furue, Sugiyama et al. 1994; Shi, Sun et al. 1999)). In Anbetracht des Auftretens ähnlicher Symptome (Rötung, Juckreiz) und der pathophysiologischen Gemeinsamkeit der Histaminfreisetzung erscheint die Messung dieses Parameters auch bei der chronischen Urtikaria sinnvoll. Durch das Vorkommen des sIL2-R auf der Zelloberfläche von T-Lymphozyten und der Fähigkeit zur Bindung von IL2 wird das IL2 vermittelte T-Zellwachstum gehemmt. Die Funktion des sIL2-R liegt somit in der Herunterregulierung der T-Zell-Aktivität. Anders als das ECP, welches eigenständig an der Pathogenese der Urtikaria beteiligt ist, kommt dem sIL2-R bisher die Bedeutung als Marker der Krankheitsaktivität zu (Furue, Sugiyama et al. 1994).

All diese Mediatoren bewirken auf ihren Wegen die Bildung der charakteristischen Beschwerdesymptomatik der Urtikaria und erreichen auch über die zusätzliche Beteiligung weiterer, systemischer Entzündungszellen, wie eosinophile und basophile Granulozyten, zirkulierende mastzellaktivierende Substanzen eine Perpetuierung des Krankheitsgeschehens trotz scheinbaren Fehlens der Auslösefaktoren (Henz und Zuberbier 2000).

1.5.3 Formen der Urtikaria und ihre Auslöser

1.5.3.1 Akute und chronische Urtikaria

Eine klinische Definition dieser Krankheitsbilder findet sich unter Kapitel 1.2.1. Entgegen weit verbreiteter Ansichten scheint die Allergie (Typ 1) als

Krankheitsursache bei Erwachsenen mit akuter Urtikaria eine sehr viel geringere Bedeutung zu spielen als bisher vermutet. Henz und Zuberbier gehen dabei in ihrem Kollektiv von 109 Patienten nur von einem Anteil von 0,9% aus. Auch Pseudoallergien sind nur mit 9,2% vertreten. Weit häufiger finden sich Assoziationen mit akuten Atemwegsinfektionen (39,2%) oder unbekannte Auslöser (48,8%). Oft kommt es jedoch in vielen Fällen gar nicht zu Vorstellung bei einem Arzt, da die Ausprägung oft zu gering und der Zusammenhang zum Allergen zu offensichtlich sind. Auch die chronischen Formen ließen eine Typ-1 Allergie als Ursache vermissen (0%). Hier gab es jedoch ein deutliches Überwiegen an Pseudoallergien, die durch Nahrungsmittel ausgelöst wurden (73%). Wobei weniger Nahrungszusätze sondern aromatische Bestandteile als Ursache in Betracht kamen. Bei 16% fand sich kein Auslöser (Henz und Zuberbier 2000).

1.5.3.2 Physikalische Urtikaria

Mannigfaltige exogene Stimuli z.B. Druck, Kälte, Wärme, elektromagnetische Wellen, oder Licht können eine sog. physikalische Urtikaria auslösen. Hier sind die Auslöser bekannt, der Pathomechanismus ist jedoch meist noch unklar (Henz und Zuberbier 2000). Unterformen (s. Tabelle 4) können für sich oder in Kombination auftreten.

Cholinergische Urtikaria
Symptomatischer Dermographismus
Verzögerte Druckurtikaria
Kälteurtikaria
Lichtinduzierte Urtikaria
Aquagene Urtikaria
Wärmeurtikaria
Vibrationsurtikaria

Abbildung 2 Unterformen der physikalischen Urtikaria, gelistet nach Häufigkeit (Greaves 2002)

1.5.3.2.1 *Cholinergische Urtikaria*

Diese Urtikariaform wird bei einigen Autoren als eigenständige Form angesehen, weil ihr im Gegensatz zu den anderen Ursachen der physikalischen Urtikaria eher ein endogener Stimulus zugrunde liegt. Dieser Stimulus besteht in der schnellen

Erhöhung der Körperkerntemperatur durch diverse Stimuli (Henz und Zuberbier 2000). Diese Auslöser sind vor allem körperliche Anstrengung, passive Überwärmung (heißes Bad), emotionaler Stress, seltener können scharfe Speisen, heißes Essen, Alkohol dieses klassische Bild der nur stecknadelkopfgroßen Quaddeln verursachen (Grattan, Sabroe et al. 2002; Greaves 2002). Auch Angioödeme können unter gleichen Umständen ausgelöst werden (Henz und Zuberbier 2000). Besonders junge Menschen sind relativ häufig (max. Prävalenz 20%) davon betroffen, zum Teil wird die Erkrankung in sehr milder Form gar nicht wahrgenommen (Henz und Zuberbier 2000; Greaves 2002). Einige Theorien des Pathomechanismus beziehen sich auf Transmitter wie Adrenalin als Ursache der „Stressurtikaria“ (Doutre 1999) oder Acetylcholin als Botenstoff der Schweißsekretion (Grattan, Sabroe et al. 2002; Greaves 2002).

1.5.3.2.2 Symptomatischer Dermographismus (Urtikaria factitia)

Ausgelöst wird diese Form durch gleichmäßiges Streichen der Haut unter mäßigem Druck mit einem stumpfen Gegenstand. Am Ort der Scherkrafteinwirkung entsteht nach nur wenigen Minuten eine rötliche, juckende meist lineare Quaddel, die innerhalb kürzester Zeit wieder verschwindet. Systemische Erkrankungen oder Angioödeme sind nicht damit assoziiert, sie ist jedoch häufig kombiniert mit anderen Urtikariaformen (Jeep 1996; Greaves 2002). Die Freisetzung des Neuropeptides Substanz P als potenter Mastzelldegranulator durch Stimulierung dermalen Nervenendigungen könnte für diese Form verantwortlich sein (Tharp 1996).

1.5.3.2.3 Druckurtikaria)

an Körperstellen, die erhöhtem Druck ausgesetzt sind, entstehen mit einer Latenz von zwei bis sechs Stunden typische Effloreszenzen, bevorzugt an Handflächen und Fußsohlen, unter Gürteln oder Riemen. Die Quaddeln sind meist tiefer gelegen und schmerzhafter als bei anderen Formen und können bis zu 24 Stunden bestehen bleiben (Krüger-Krasagakes 1996; Grattan, Sabroe et al. 2002).

1.5.3.2.4 Sonstige Formen

Die Kälteurtikaria wird durch urtikarielle Reaktionen nach Kälteexposition charakterisiert und unterscheidet mehrere Unterformen. Meist handelt es sich um eine idiopathische Urtikaria, eher seltener tritt die sekundäre Form auf, die mit infektiösen, neoplastischen oder immunologischen Erkrankungen assoziiert ist. Ebenso ist die Wärmeurtikaria charakterisiert, die nach direkter äußerer Hitze- oder Wärmeeinwirkung auf die Haut zu den klassischen Effloreszenzen führt. Sie ist

äußerst selten und weist ebenfalls Assoziationen zu weiteren Urtikariaformen und atopischen Krankheitsbildern auf. Weitere seltenere Formen sind die Lichtinduzierte und die aquagene Urtikaria. Bei der lichtinduzierten Form kommt es auf dem exponierten Areal zu einer raschen Effloreszenzentwicklung, abgegrenzt werden muss diese Form von der Wärmeurtikaria und der polymorphen Lichtdermatose. Auf die aquagene Form, die bei Kontakt mit Wasser entsteht und deshalb vormals den Kontakturtikariaformen zugerechnet wurde, wurde bereits in einem vorangegangenen Kapitel näher eingegangen (s. Kapitel 1.5.1.1) (Henz 1996b).

1.5.3.3 Kontakturtikaria

Das wohl bekannteste Beispiel einer Kontakturtikaria ist die Quaddelbildung nach Berühren der Haut mit einer Brennnessel. Die Reaktion erfolgt meist sofort, selten etwas verzögert nach Penetration des chemischen Antigens durch die Epidermis oder Schleimhaut. Wichtig ist die Abgrenzung von physikalischen Stimuli. Die Auslöser werden durch ihre unterschiedlichen Wirkmechanismen unterschieden. So gibt es antigenspezifische IgE-vermittelte Reaktionen, direkte Histaminliberatoren oder eigenständig vasoaktive Substanzen wie sie bereits im Kapitel über die verschiedenen Pathomechanismen vorgestellt wurden. Klinisch können lokalen Effloreszenzen, generalisierte Formen bis hin zum anaphylaktischen Schock beobachtet werden (Grabbe 1996b).

1.5.3.4 Chronisch idiopathische Urtikaria (CIU)

50 % aller Patienten mit chronischer Urtikaria haben eine CIU, davon wiederum 50% mit Angioödem und 40% kombiniert mit einer Druckurtikaria vom verzögerten Typ. Der Grad der Lebensbeeinträchtigung durch die ständig wiederkehrende Symptomatik ist sehr hoch. Die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich zwei bis drei Jahre. Bei 30-55% findet sich eine spontane Selbstheilung im Laufe von fünf Jahren (Kozel und Sabroe 2004). Wie der Name schon sagt ist die Ursache dieser Erkrankung unbekannt. Bekannt ist bereits die Beteiligung des Mediators Histamin aus aktivierten Mastzellen und weiterer Mediatoren an der Entstehung dieser Krankheit (Greaves 2002). Weiter oben im Text wurde bereits ausführlich auf den Pathomechanismus der Urtikaria eingegangen. Einige Autoren teilen nun die Gruppe der Patienten mit CIU in zwei Gruppen: 40-50% sprechen sie nach neuesten Untersuchungen eine Autoimmunogenese aufgrund des Nachweises von

Autoantikörpern gegen zirkulierende FcεRI und IgE-Antikörper zu (Kaplan 2004). Davor war ein Anteil von 70-95% für Patienten mit CIU aus der Gruppe der chronischen Urtikaria nicht ungewöhnlich (Champion, Roberts et al. 1969; Greaves 2002).

1.5.3.5 Angioödem

Unterschiedliche Ursachen und Pathomechanismen können zu diesem Krankheitsbild führen. Ungefähr 90% aller Urtikariapatienten entwickeln gleichzeitig eine urtikarielle Reaktion und ein Angioödem (Greaves 2002). In der Klassifikation finden sich zwei Hauptgruppen, zum einen die genetisch bedingten, zum anderen die erworbenen Angioödeme.

1.5.3.5.1 *Erworbene Angioödeme*

entsprechen ungefähr den Pathomechanismen und Auslösern der Urtikaria, allergische, pseudoallergische Genese, physikalische Ursachen, ACE-Hemmer, idiopathisch. Eine Sonderform stellt der erworbene Komplementfaktor C1-Inhibitorangel dar, Typ1 durch lymphoproliferative oder andere Systemerkrankungen, Typ2 durch Anti-C1-Inhibitor-Antikörper (Anti-C1-INH-Antikörper).

1.5.3.5.2 *Genetisch bedingte Angioödeme*

Hereditär: mangelnde C1-INH Synthese, inaktiver C1-INH, proteingebundener C1-INH. Familiäres, durch Vibration auslösbares Angioödem.

Das Auftreten kann solitär oder multipel sein, häufig befindet sich die prall erhabene eher unscharf begrenzte Schwellung an Lippe, Augenlider, Zunge, Händen, Füßen, der Pharynx und im Genitalbereich. Es kommt auch hier zur vollständigen Rückbildung. Bei den erworbenen und hereditären Formen des C1-INH Mangels kommt es klassischerweise nicht zu einem begleitenden Auftreten einer Urtikaria (Möller 1996).

1.5.3.6 Urtikaria-Vaskulitis

Dies stellt eine Unterform der chronischen Urtikaria dar. Die Klinik und die Begleiterkrankungen finden sich im Kapitel 1.4.1 über die Klinik der Urtikaria. Die Diagnose erfolgt in diesem Fall über die Biopsie befallener Haut. Man vermutet eine Akkumulation von Immunkomplexen an Kapillaren und kleinen Blutgefäßen mit Komplementaktivierung, Mastzelldegranulation, Infiltration akuter Entzündungszellen und Endothelläsionen (Grattan, Sabroe et al. 2002).

1.5.3.7 Mastozytose

Hierbei handelt es sich um verstärkte Proliferationen von Mastzellen, man unterscheidet nach Beginn des Auftretens in eine Erwachsenen- und Kindheitsform, nach kutanem oder systemischem Befall und unterteilt in benigne und leider auch heute noch unheilbare maligne Formen.

Bei den Erwachsenen ließ sich eine Punktmutation für den SCF nachweisen. Dies ließ sich bei der Juvenilen Form noch nicht reproduzieren, wobei hier die Verläufe auch weitgehend gutartig sind und nach der Pubertät in eine spontane Remission übergehen, was eine Therapie meist unnötig erscheinen lässt (Haas 1996; Henz und Zuberbier 2000). Da dies eine sehr spezielle Sonderform der Urtikaria ist, wird in dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen.

1.6 Psychosomatischer Aspekt der Urtikaria

„Die Haut als Spiegel der Seele“. Im Volksmund wird die Verbindung von Haut und Psyche bereits ohne größere Zweifel angenommen. In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich mit der Psychoneuroimmunologie ein eigenständiges Gebiet in der Forschung mit dem Ziel, einen wissenschaftlichen Nachweis dieser Annahme zu erbringen.

Dass die Haut und das zentrale Nervensystem in Zusammenhang stehen ist schon entwicklungsgeschichtlich durch denselben ektodermalen Ursprung mitbedingt. Auch im Alltag kann man feststellen wie emotionale Reaktionen sich in der Haut widerspiegeln (z.B. Errötung, Schwitzen, Erblassen) (Picardi und Abeni 2001; Schneider und Gieler 2001).

Viele Arbeiten der letzten Jahre halfen durch detaillierte Darstellung der Zusammenhänge zwischen Psyche, neuroendokrinem und Immunsystem einen tieferen Einblick in psychophysiologische Vorgänge verschiedenster Hauterkrankungen zubekommen (Haustein und Seikowski 1990; Fehder und Douglas 2001; Schuessler, Astecker et al. 2001; Theoharides 2002).

Der Begriff der psychodermatologischen Erkrankung benennt eine Interaktion zwischen Haut und Psyche.

Nach Koo und Lebwohl (Koo und Lebwohl 2001) unterscheidet man

- Psychophysiologische Störungen

Grundlage hierfür ist die Annahme einer Beeinflussbarkeit einiger Hauterkrankungen durch emotionalen Stress, wie z.B. Psoriasis, Alopecia areata und eben die Urtikaria.

- Primäre psychiatrische Störungen

Hier stellt das psychiatrische Problem die Ausgangsursache der Hautprobleme dar. Meist handelt es sich hierbei um selbstinduzierte Hauterscheinungen.

- Sekundäre psychiatrische Störungen

Einige dermatologische Erkrankungen (Psoriasis, Ichtyosis, Vitiligo) können aufgrund ihrer sichtbaren Symptome, v.a. wenn sie entstehend oder ansteckend wirken, zur psychosozialen Belastung für den Patienten werden. Das kann in der Folge zum Auftreten psychiatrischer Krankheitsbilder wie z.B. Depression, soziale Phobie und Angststörungen führen.

In einer Studie von Wessely und Lewis konnte gezeigt werden, dass sich bei neu aufgenommenen Patienten einer dermatologischen Ambulanz bei 40% eine psychiatrische Erkrankung diagnostizieren ließ, bei 75% dieser Patienten fand sich eine enge Beziehung zu einer psychiatrischen Erkrankung mit der Dermatoase, in 20% eine Koinzidenz (Wessely und Lewis 1989) .

In beiden Klassifikationen findet sich die Urtikaria in der Gruppe der psychisch beeinflussbaren Krankheiten. In einer Untersuchung von Griesemer über stress- und non-stressresponders in einem dermatologischen Patientengut fand sich in der Gruppe der Urtikariapatienten ein Anteil von 68% an stress-respondern (Griesemer 1978). In einer aktuellen Untersuchung von Patienten mit CIU im Vergleich zu Probanden mit Tinea pedis einer Hautklinik wurde der Einfluss biologischer, psychologischer und sozialer Faktoren auf die Entwicklung einer Urtikaria untersucht. In einem Fragebogen wurden Antworten zu besonderen Ereignissen (life events), somatischen Beschwerden, Schlaflosigkeit, Unregelmäßigkeiten des täglichen Lebens, familiäre Unterstützung, positives und negatives Coping und des Selbstbewusstseins ermittelt. Hierbei zeigte sich, dass die Urtikariapatienten signifikant häufiger über so genannte life events berichteten, die eine stärkere subjektiv empfundene Beeinträchtigung hervorriefen. Des Weiteren gaben sie mehr somatische Beschwerden, ernstere Schlafstörungen und weniger familiäre

Unterstützung an. Ein weiteres Ergebnis war, dass ein hohes Selbstbewusstsein, gesunde Copingstrategien und familiäre Unterstützung mit einer niedrigeren Frequenzrate an Urtikariasymptomen einhergehen. Die Schlaflosigkeit wird als wichtigstes psychosomatisches Symptom gewertet, welches nach dieser Studie als prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Urtikaria in Frage kommt (Yang, Sun et al. 2005).

1.6.1 Persönlichkeitsstruktur bei Urtikariapatienten

Innerhalb der letzten 130 Jahre finden sich immer wieder Versuche eine spezifische innerpsychische Konstellation der Urtikariapatienten herauszufiltern, was die Vielfältigkeit der psychologischen und psychodynamischen Erklärungsansätze erklärt (Hein, Henz et al. 1996).

In einer Übersichtsarbeit von Lindemayr finden sich in der Literatur des letzten Jahrhunderts Persönlichkeitsmerkmale von „treibend, angespannt, ehrgeizig“ bei Stoke (1935) über „ängstlich, schüchtern, passiv-abhängig, unreif, exhibitionistisch“ bei Kaywin (1947) bis hin zu „liebesbedürftig und unfähig, realen oder vermuteten Verlust an Zuwendung zu tolerieren“ (Kraft und Blumenthal 1959; Lindemayr, Gathmann et al. 1980). Signifikant höhere Werte in den Bereichen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Depression und Angst erbrachten Urtikariapatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach Auswertung einer psychologischen Einschätzung (Symptom Checkliste-90) (Sperber, Shaw et al. 1989).

Hashiro und Okumura gelang es mit einer Studie mit 30 ambulanten Patienten mit chronischer Urtikaria und 39 gesunden Kontrollpersonen eine psychosomatische Komponente in der Beziehung zur Urtikaria aufzuzeigen. Aus ihren Daten lassen sich eine erhöhte Ängstlichkeit, Depression und eine gesteigerte Anfälligkeit für psychosomatische Symptome ableiten (Hashiro und Okumura 1994). Hein und Mitarbeiter fanden ebenfalls bei einem Drittel der von ihnen untersuchten Patienten erhöhte Werte auf der Skala für Depression aufdecken, jedoch erlauben diese Daten keine verallgemeinernde Aussage über das Vorliegen einer Somatisierungsstörung bei Patienten mit chronischer Urtikaria (Hein, Henz et al. 1996).

Hyperemotionalität, Angst, häufige und ausgeprägte Tendenz zur Besorgnis, Empfindlichkeit, Grundgefühl der Unsicherheit und wenig Selbstvertrauen schreibt Panconesi seiner Erfahrung nach Urtikariapatienten zu (Panconesi 1984). Die Quaddeln scheinen einen Kompromiss zu sein zwischen dem unbewussten Wunsch,

die Aufmerksamkeit des Betrachters auf sich zuziehen und dem Gefühl der Schuld bzw. der Notwendigkeit der Bestrafung für diesen Wunsch. Ein weiterer symbolischer Wert wird durch die biologischen Mechanismen deutlich: das plötzliche Auftreten gleicht einer Emotion, die Rötung und Schwellung verdeutlichen die Expressivität einer emotionalen Qualität. Unterdrückte Gefühle haben als einzigen Weg sich zu zeigen die Manifestation von Effloreszenzen auf der Haut; Juckreiz steht für Zorn, Druck und Aggression und über das unkontrollierte Kratzen wird diesen Gefühlen ein Ventil geschaffen, gleichzeitig werden Verlegenheit und Scham darüber empfunden; das plötzliche Verschwinden der Reaktion ist gleichbedeutend mit der Entspannung als Folge der emotionalen Erschöpfung (Panconesi und Hautmann 1996).

1.6.2 Life events

Einen weiteren einflussnehmenden Faktor stellen unter anderem auch persönliche, einschneidende Ereignisse dar, die einer Urtikaria vorausgehen können, so genannte life events.

Bereits vor fast 50 Jahren beschrieb Rees einen Zusammenhang zwischen dem Beginn der urtikariellen Symptomatik und stressigen Situationen im Leben von 51 von insgesamt 100 Patienten. Im Vergleich dazu fand sich bei einer Kontrollgruppe bestehend aus chirurgischen Patienten ein solcher Zusammenhang bei gerade mal 8% (Rees 1957). Entsprechende Ergebnisse beschreiben die Arbeitsgruppen um Lyketsos, Teshima und Stewart. (Teshima, Kubo et al. 1982; Lyketsos, Stratigos et al. 1985; Stewart und Goodman 1989). 90% der befragten Patienten einer Studie von Fava und Mitarbeitern gaben an, mindestens ein für sie bedeutendes Ereignis erfahren zu haben, bevor es zum Ausbruch der Beschwerden kam. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich insgesamt fast dreimal so viele Erlebnisse (Fava, Perini et al. 1980).

Im Allgemeinen versteht man unter life events unter anderem Schul-, Job-, Ortswechsel, Hochzeit, Geburt eines Kindes oder ein emotionales Ereignis (Teshima, Kubo et al. 1982). Häufig liegt es jedoch im Ermessen der Patienten selbst, welche Ereignisse dazu zählen und welche nicht. Und nicht immer lässt sich für Außenstehende die Relevanz eines Ereignisses beurteilen (Picardi und Abeni 2001).

1.7 Diagnostik

Die Vielfältigkeit der Erkrankung, das Vorkommen mehrerer Subtypen und die in vielen Fällen noch unbekannte Ätiologie machen die Diagnose einer Urtikaria häufig sehr aufwendig, kostspielig und meist unergiebig. Deshalb ist es sinnvoll einem logischen Vorgehen zu folgen und die Diagnostik in einzelne Schritte einzuteilen.

Die Basisdiagnostik umfasst die Erhebung der Anamnese, die körperliche Untersuchung und ev. Routinelaboruntersuchungen. Vor allem die Anamnese stellt mit den wichtigsten Schritt auf dem Weg zu einer Verdachtsdiagnose dar (Zuberbier, Greaves et al. 2001a).

Zur Erleichterung gibt es hierfür einen Fragebogen, der die wichtigsten Aspekte beinhaltet und in dessen Anlehnung unser Fragebogen zur Urtikariaanamnese erstellt wurde (s. Anhang) (Zuberbier und Henz 1996). Hier werden die wichtigsten Informationen zur Symptomatik, Begleiterkrankungen und Gewohnheiten des Patienten erfasst. Des Weiteren wird die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Urtikaria erfragt.

Sinnvoll ist es auch dem Patienten eine Liste möglicher Auslöser vorzulegen, da bereits dadurch für viele Patienten Zusammenhänge deutlich werden können.

Im zweiten Schritt der Basisdiagnostik geht es um die körperliche Untersuchung des Patienten. Wichtig ist hier die Verifizierung der Schwellungen und Hauterscheinungen als urtikarielle Reaktionen. Dies kann durch gezieltes Erfragen oder natürlich durch Untersuchung des Patienten bei Vorliegen von Effloreszenzen erfolgen. Ebenfalls sollte auch ein Dermographietest durchgeführt werden, um eine Urtikaria factitia, die häufig mit anderen Formen kombiniert auftritt auszuschließen.

In Abhängigkeit der erhobenen Befunde werden weitere Tests und Laboruntersuchungen durchgeführt, so umgeht man die Gefahr bereits zu Beginn unnötige, zeitaufwendige und kostspielige Tests an jedem Patienten durchzuführen (Zuberbier und Henz 1996).

In Tabelle 4 finden sich Routinetests geordnet nach Urtikariaformen. Diese Einteilung begründet sich auf mögliche Zusammenhänge verschiedener Ursachen und Ätiologien einzelner Formen, die in vorherigen Kapiteln eingehend besprochen wurden.

Tabelle 4 Diagnostische Standardprogramme (Zuberbier, Greaves et al. 2001a)

Urtikariaformen	Routinediagnostetests
Akute Urtikaria	Keine Routineuntersuchung (nur bei entsprechender Anamnese)
Chronische Urtikaria	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Indikation bei V.a. ernste systemische Erkrankung), Differentialblutbild (Diff.BB), Auslassversuche mit verdächtigen Medikamenten Ev. ASST, Helicobacter pylori-Nachweis, Gastroskopie, Antinukleäre Antikörper (ANA), Stuhluntersuchung auf Parasiten, Hauttestungen, spezifisches IgE, Schilddrüsenhormone und Antikörper, pseudoallergenarme Diät für drei Wochen
Physikalische Urtikaria	
<ul style="list-style-type: none"> • Dermographische Urtikaria 	Dermographietest, Diff.BB, BSG
<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Druckurtikaria 	Drucktestung (0,2-0,4 kg pro cm ² für 10 und 20 Minuten)
<ul style="list-style-type: none"> • Kälteurtikaria 	Kälteprovokationstest (Eiswürfel, kaltes Wasser) verschiedenen Temperaturen zur Feststellung der Grenze, Diff.BB, BSG, Kryoglobuline, Exposition in kalter Luft
<ul style="list-style-type: none"> • Wärmeurtikaria 	Warmes Armbad (42°C, variieren zur Feststellung der Grenze)
<ul style="list-style-type: none"> • Lichturtikaria 	UV und sichtbares Licht unterschiedlicher Wellenlänge
Sonderformen	
cholinergische Urtikaria	Körperliche Anstrengungen, heißes Bad (je nach Anamnese)
andere Erkrankungen	
Vaskulitis	Hautbiopsien, Diff.BB, BSG, ANA, biochemischer Urintest

Trotz dieser Vorgehensweise lässt es sich nicht verhindern, dass man häufig den Auslöser nicht herausfindet. Darauf sollte man die Patienten vorbereiten (Grattan, Powell et al. 2001).

1.8 Therapie

Die chronische Urtikaria verschwindet in 30-55% der Fälle spontan im Laufe von fünf Jahren. In den übrigen Fällen kann die Erkrankung etliche Jahre bestehen und mehrere Therapieformen können nötig sein (Kozel und Sabroe 2004).

Wichtig in der Behandlung ist die Einbeziehung des Patienten, seine Aufklärung über Prognose, Verlaufsmöglichkeiten und Schwere des Krankheitsbildes und die Erlernung spezifischer Erste Hilfe Maßnahmen z.B. bei Patienten mit Angioödem im Mund-Rachenraum oder bei einer Tendenz zu anaphylaktischen Reaktionen (Krishnaswamy und Youngberg 2001). Wie bei allen Erkrankungen ermöglicht ein Verständnis für einfache Grundlagen der Krankheit eine bessere Compliance des Patienten in der Therapie.

Die Behandlung der Urtikaria besteht im weitesten Sinne aus drei grundlegenden Maßnahmen, die bei jedem Patienten zur Anwendung kommen sollten.

1.8.1 Die Vermeidung oder der Verzicht auf auslösende Substanzen.

Dies stellt die wünschenswerteste Therapiemethode dar, da hier, bei optimaler Durchführung eine Heilung erreicht werden kann (Kozel und Sabroe 2004). Jedoch ist sie nicht bei jedem Patienten umsetzbar, zum einen lässt sich der Auslöser nicht immer hundertprozentig meiden, zum anderen ist er nicht immer bekannt. Vor allem bei Patienten mit Typ 1 Reaktion auf bestimmte Allergene oder in den Fällen der physikalischen Urtikaria gelangt man jedoch zu guten Ergebnissen. Bei Patienten mit chronischer Urtikaria gibt es zusätzlich die Möglichkeit durch Auskurieren assoziierter Infekte oder Entzündungen eine Befundbesserung oder gar Ausheilung zu erreichen (Zuberbier, Greaves et al. 2001b). In einer Untersuchung von Zuberbier und Mitarbeitern zeigt die pseudoallergenarme Diät bei Verdacht auf Pseudoallergien gute Resultate (Zuberbier, Chantraine-Hess et al. 1995), diese Ergebnisse werden in jüngster Literatur jedoch kontrovers diskutiert und eine allgemein verbessernde Wirkung wird bei Patienten mit chronischer Urtikaria nicht angenommen (Grattan, Sabroe et al. 2002). Im Allgemeinen sollten alle Patienten auf die Einnahme von

nichtsteroidalen Antiphlogistika und Aspirin verzichten, da diese Medikamente eine bestehende Urtikariasymptomatik verschlimmern können (Tharp 1996; Grattan, Sabroe et al. 2002).

1.8.2 Verhinderung der Mastzelldegranulation.

Leider sind momentan nur sehr wenige effektive Medikamente auf dem Markt, die eine Freisetzung der Mediatoren verhindern können. Zurzeit stellen die Kortikosteroide die effizienteste Medikamentengruppe in diesem Sektor dar. Jedoch sollte aufgrund der Nebenwirkungen eine Langzeittherapie vermieden werden.

1.8.3 Verhinderung der Wirkung der Mastzellmediatoren im Zielgewebe.

Da so gut wie alle Symptome über H₁-Rezeptoren vermittelt werden, stellt die Behandlung mit H₁-Rezeptor-Antagonisten die wichtigste und bislang wirkungsvollste Option dar. Die Entwicklung der nichtsedierenden Antihistaminika trug erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität der Urtikariapatienten bei (Zuberbier, Greaves et al. 2001b). Aktuell steckt die Anwendung von Leukotrienantagonisten noch in den Kinderschuhen. Sie zeigten sich bereits überlegen gegenüber Placebo und wirkungsvoll bei Quaddeln und Schwellungen (Kaplan 2002). Erfolgsraten von 20-50% in der Therapie der chronischen Urtikaria, die nicht mit Antihistaminika kontrolliert werden kann, versprechen Tedeschi und Mitarbeiter mit Leukotrienrezeptorantagonisten (z.B. Montelukast), und sollte damit weiterhin kein Erfolg erzielt werden können wird eine Langzeit-Kortison-Therapie in einer niedrigen Zieldosis (maximaler Effekt in der Behandlung der Urtikaria bei möglichst geringen Nebenwirkungen) empfohlen (Tedeschi, Airaghi et al. 2003).

Die in letzter Zeit sehr stark in den Vordergrund getretene Annahme einer autoimmunen Pathogenese bei 30-50% der Patienten mit einer chronisch „idiopathischen“ Urtikaria (Greaves 2000; Grattan, Sabroe et al. 2002) warf die Frage nach einem immunsupprimierenden Therapieschema auf. In kleineren Studien hat sich gezeigt, dass Plasmapherese und intravenöse Immunglobulingabe in schweren Fällen einer autoimmunbedingten Urtikaria hilfreich sein können, jedoch keine Langzeittherapieoption darstellen (Kaplan 2002). Bei nicht ansprechen auf Antihistaminika scheint bisher Ciclosporin A die besten Ergebnisse zu erzielen. Weitere Immunsuppressiva werden untersucht, noch liegen keine entsprechenden Therapievorschläge vor (Grattan, Sabroe et al. 2002).

In Fällen mit anaphylaktischen Reaktion wird die allgemein gebräuchliche Sofortmedikation mit Epinephrin i.m. oder s.c. und die i.v. Injektion eines Kortikosteroides angewendet. Zur oberflächlichen Anwendung, was besonders der Linderung bei starkem Juckreiz und Schwellung dienen soll, werden alkoholische Lotionen (1% Menthol) empfohlen (Grattan, Powell et al. 2001). Wichtig ist hier natürlich eine vorherige Überprüfung auf Verträglichkeit dieser Substanzen.

Sonderfälle wie die Mastozytose oder die Urtikaria-Vaskulitis wurden hier nicht behandelt und es wird auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.

2 Stress

2.1 Definition von Stress und Stresstheorien

Im Jahre 1929 prägte Cannon ein bereits 1878 von Bernard beschriebene Vorstellung eines Fließgleichgewichtes innerhalb eines Organismus. Sämtliche biologischen Prozesse eines Individuums laufen im Rahmen eines homöostatischen Gleichgewichtes ab und sollte es durch innere oder äußere Faktoren zu einer Störung dieses Gleichgewichtes kommen reagiert der Körper mit einer Alarmreaktion. Cannon bezeichnet dies als Notfallreaktion, welche als physiologische Grundlage die Aktivierung des adrenomedullären Systems („Sympathikus“) zur Folge hat und zum Angriff oder zur Flucht (fight or flight) befähigen soll (Panconesi und Hautmann 1996). Im Tierexperiment bestätigte 1936 Selye dieses Konzept und verwendete erstmals den Begriff Stress (Schulz und Schulz 1996).

Nach diesem Modell des homöostatischen Gleichgewichtes lässt sich ein Reiz dann als Stressor definieren, wenn er zu einer Diskrepanz zwischen Ist- und Sollwert des inneren Milieus eines Individuums führt, welche als unangenehm empfunden und abgelehnt wird. Im Tiermodell lassen sich Stressreize sehr genau definieren und führen meist bei Tieren eines Stammes zu ähnlichen Reaktionen. Beim Menschen jedoch unterliegen Stressoren einer individuellen Beurteilung und rufen eine große Variation an möglichen Reaktionen hervor. Merkmale, wie Neuheit, Unkontrolliertheit und Unvorhersagbarkeit erhöhen die Wahrscheinlichkeit aus einem Reiz einen Stressor machen zu können (Johnson, Kamilaris et al. 1992).

Als typische Stressoren gelten vor allem sensorische, physikalische und soziale Reize, wie z.B.:

1. mechanische u. physikalische Einwirkungen (Verletzungen, Verbrennungen)
2. sensorische Überreizungen (Lärmbelastung, zu helle Lichtreize)
3. chemisch-biologische Einwirkungen (Vergiftungen, Infektionen)
4. Nahrungsmangel, Schlafmangel, Flüssigkeitsmangel
5. Störungen im Informationsaustausch mit der Umwelt oder der sozialen Interaktion
6. existentielle Bedrohung in Gefahrensituationen.

Die Anwendung dieses Konzeptes beim Menschen bezieht sich größtenteils nicht mehr auf einen biologischen Überlebenskampf, bei dem die Mobilisierung aller physiologischen Reserven durch die Notfallreaktion erforderlich ist, sondern im weitesten Sinne auf die Störung des psychischen Wohlbefindens durch innere oder äußere Reize. Hier wird deutlich, dass die Aktivierung der biologischen Prozesse zur Mobilisierung aller Reserven meist nicht mehr sinnvoll ist.

Während Cannon bei der Beschreibung der Notfallreaktion mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems keine weiteren Unterteilungen vornimmt, gliedert Selye sein Stressmodell in drei Phasen, die er als allgemeines Adaptationssyndrom zusammenfasst. Die erste Phase entspricht als Alarmreaktion weitgehend der Notfallreaktion, die zweite Phase bezeichnet er als Widerstandsstadium, hier kommt es zur Ausschüttung des ACTH und Stimulierung der Nebennierenrinde bis zur Hypertrophierung. In der dritten Phase, der Erschöpfungsphase kommt es quasi unter abnehmendem Widerstand gegen den Stressor zum Zusammenbruch des Systems (Tewes 1996).

Diese Theorie zeigt zwei zentrale Systeme, die in der Stressreaktion aktiviert werden, das sympathiko-adrenale System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(HHNN)-Achse. Diese und weitere endokrinologische Reaktionen ermöglichen dem Organismus eine Anpassung an mögliche Herausforderungen (Johnson, Kamilaris et al. 1992). Ursin und Olf sehen darin eine körperliche Gegenregulation auf eine Gefährdung des homöostatischen Gleichgewichtes. In unterschiedlicher zeitlicher Abfolge werden physiologische Reaktionen in Gang gesetzt (Ursin und Olf 1993). Durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems zeigen sich eine Erhöhung des Muskeltonus und der Herzfrequenz (HF). Die Durchblutung von Herz- und Skelettmuskulatur wird angeregt, durch Lipolyse und Proteinolyse vermehrt Energie bereitgestellt. Über die HHNN-Achse wird Kortisol freigesetzt und wirkt seinerseits an der Mobilisierung mit. Aminosäure- und Glukosekonzentrationen im Blut werden erhöht, Heilungsprozesse im Körper beschleunigt. Als drittes System wird das sog. Testosteronsystem aktiviert. Dadurch wird die Skelettmuskulatur vermehrt mit Glukose versorgt (Sapolsky 1990). Basierend auf diesen Reaktionstheorien entwickelte Henry bereits 1986 ein dreiaxsiges Stressmodell und versuchte den Reaktionen jeweilige Belastungssituationen zu zuordnen:

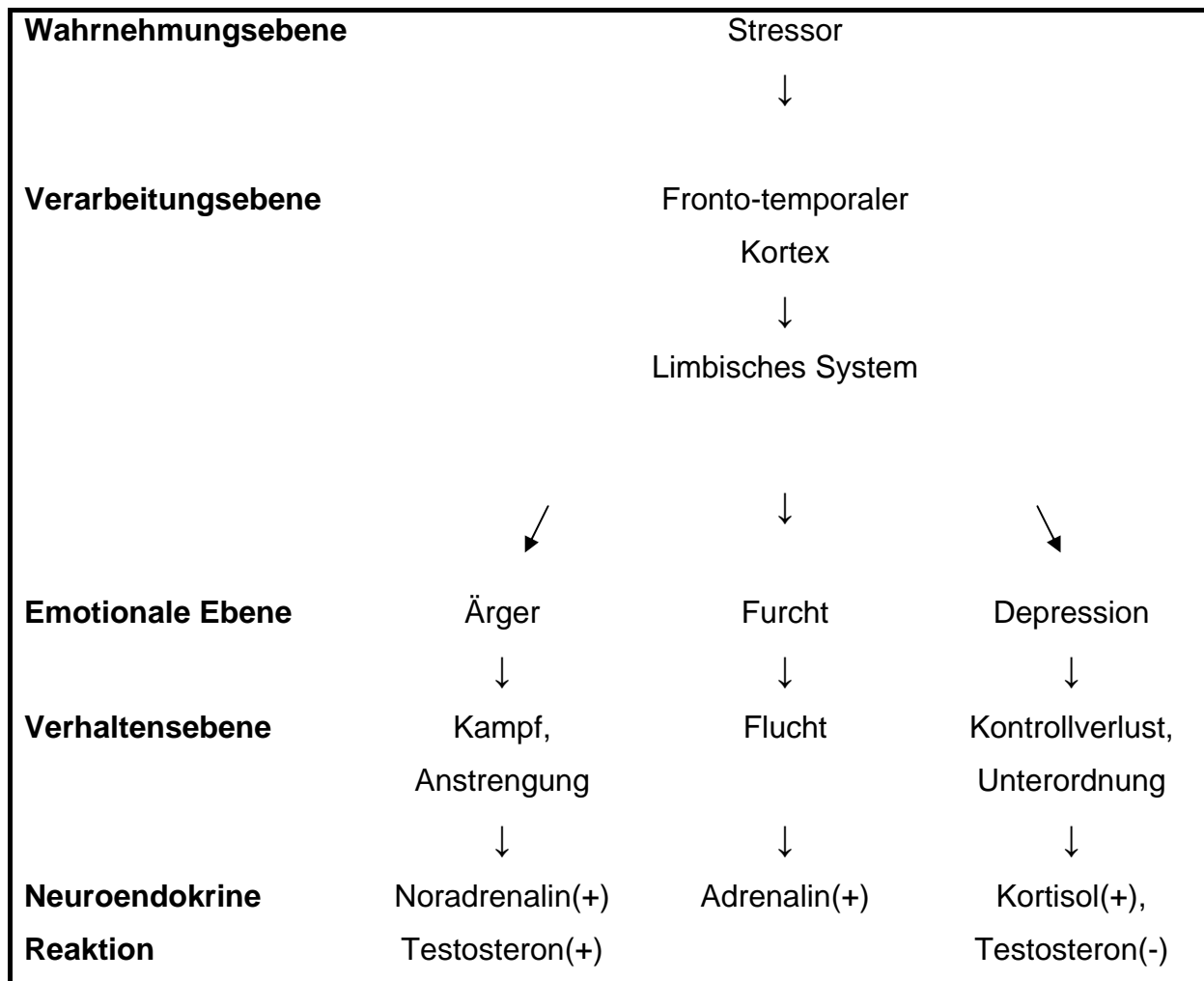


Abbildung 3 Das dreiachsige Modell nach Henry aus (Tewes 1996)

Wie die Stressreaktion im Einzelnen abläuft, hängt stark von der kognitiven Bewertung des Stressors durch das Individuum ab. Hier spielen drei Variablen, wie in der folgenden Abbildung zu sehen ist, eine entscheidende Rolle.

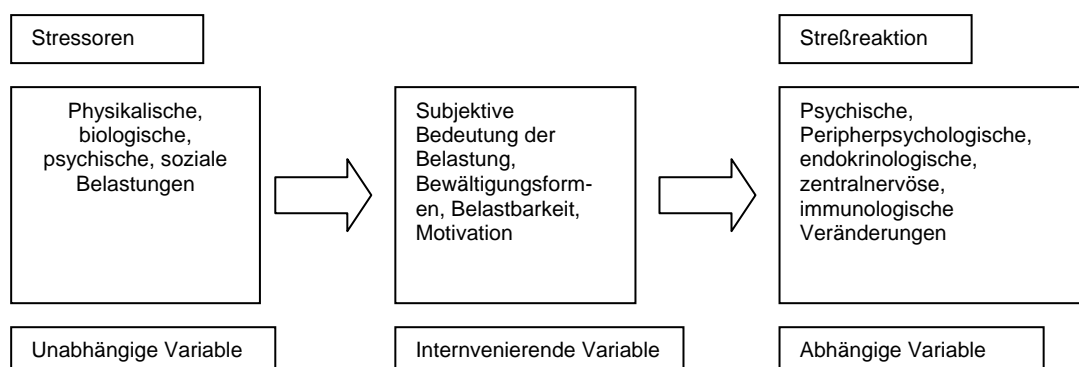


Abbildung 4 Beispiel für stressrelevante Variable (Tewes 1996)

Der Effekt, der durch einen Stressor hervorgerufen wird, hängt ab von seiner Schwere, seiner Dauer (akut-chronisch) und der Möglichkeit ihm zu entkommen. Stress resultiert vor allem aus der Wahrnehmung und Einschätzung der Bedrohung durch das Individuum, als aus der eigentlichen Natur des Stimulus. Eine kognitive bzw. psychologische Komponente ist das Kernstück jedes Stressors (Panconesi und Hautmann 1996; Biondi und Picardi 1999). In einer Übersichtsarbeit von Dickerson und Kemeny wurden die Auswirkungen von akuten psychologischen Stressoren beschrieben. War ein Stressor unkontrollierbar oder ging mit einer möglichen negativen sozialen Bewertung einher wurden höhere Kortisolspiegel als Antwort auf den Stressor gemessen (Dickerson und Kemeny 2004).

Für die Unterteilung der Stressoren anhand von Dauer und Häufigkeit finden sich hierzu jedoch keine eindeutigen Kriterien. Benschop und Schedlowski definieren akuten Stress nicht quantitativ, sondern als eine kurzfristige Abweichung des Istwertes vom Sollwert innerhalb des inneren Milieus über eine Toleranzgrenze hinaus. Anschließend wird der Ausgangswert wieder eingenommen. Akuter psychischer Stress wird allgemein durch eine Belastung von maximal 30-60 Minuten Dauer charakterisiert (Benschop und Schedlowski 1996). Z. B. untersuchten Schedlowski und Mitarbeiter Fallschirmspringer vor und nach ihrem ersten Tandemfallschirmsprung, wobei der Sprung als kontrollierbarer und standardisierbarer emotionaler Stressor diente (Schedlowski, Jacobs et al. 1993). Mentaler akuter Stress lässt sich unter standardisierten Laborbedingungen, z.B. durch Lösen von Rechenaufgaben oder anderen kognitiven Tests unter Zeitdruck auslösen und untersuchen. Aufgrund dieser Verknüpfung an eine gute Standardisierbarkeit der „akuten“ Stressoren findet sich bei Herbert und Cohen auch die Einteilung in akut laborexperimentelle Belastungen, die auf einen Zeitraum von weniger als einer halben Stunde begrenzt sein sollten. Belastungen von einem Zeitraum von Tagen bis zu einem Monat werden als akut naturalistisch bezeichnet. Über einen Monat anhaltende Belastungen fallen in die Kategorie der langfristig naturalistischen Stressoren (Herbert und Cohen 1993).

Chronischer Stress entspricht nach der oben genannten Definition einer bleibenden Veränderung des Sollwertes entsprechender Regelkreise.

2.2 Stress und Immunsystem

Bereits im Jahre 1966 untersuchte Lazarus die Beziehung zwischen psychosozialen Stimuli und der endokrinen Reaktivität, in den folgenden Jahren etablierte sich dann die Psychoneuroendokrinologie als eigenständige Disziplin. Immer wieder wurden in verschiedenen Studien die Kommunikationswege und physiologischen Prozesse zwischen Stress/Stressoren und der endokrinen, autonomen und immunologischen Reaktion untersucht (Lazarus 1966).

Eine der wichtigsten Erkenntnisse war, dass das Nervensystem und das Immunsystem eine gemeinsame „chemische“ Sprache bestehend aus Neuropeptiden, Zytokinen und Hormonen benutzen. Spezielle Techniken können inzwischen Auskünfte erteilen über den Ursprung und die Aktivität verschiedenster Zellen im Blut und im zentralen Nervensystem (ZNS). Zytokine und Neuropeptide, die von peripheren Immunzellen sezerniert werden, spielen eine Rolle bei bestimmten, durch das ZNS übermittelten Vorgängen. Dieses Zusammenspiel findet sich sowohl in physiologischen, als auch bei pathologischen Abläufen wieder (Fehder und Douglas 2001). Die interzellulären Botenstoffe, die sowohl im Nervensystem, als auch im Immunsystem vorhanden sind, sog. Neuropeptide repräsentieren eine heterogene Gruppe von zum Teil sehr kleinen Molekülen. Im Nervensystem fungieren sie als Neurotransmitter, im Immunsystem spielen sie eine große Rolle innerhalb der Regulation des Immunsystems; im Zusammenspiel beider Systeme übernehmen die Neuropeptide die Funktion der bidirektionalen Kommunikation (Panconesi und Hautmann 1996).

In einer Übersichtsarbeit über die Psychoneuroendokrinologie der letzten zwanzig Jahre stellen Biondi und Picardi verschiedene Stressoren und deren Auswirkungen auf das neuroendokrine System vor. Relevant waren hierbei Studien mit mentalen arithmetischen Stresstests und als weiterer Stressor die freie Rede. Hierbei fanden sich in den meisten Untersuchungen ein Anstieg des Kortisolspiegels, der Herzfrequenz und eine Korrelation hinsichtlich der Selbsteinschätzung mittels visueller analog Skala, somit wird eine Verbindung der Regulationsmechanismen zwischen dem endokrinen und autonomen System und deren Stressabhängigkeit seitens der Autoren angenommen (Biondi und Picardi 1999). Auch in einer Untersuchung von Examensstudenten wurde der Prüfungsstress als psychologischer Stressor gewählt und durch Messung diverser Parameter (Kortisol, ACTH,

Neuropeptid Y, Adrenomedullin u.a.) der mögliche Effekt auf die HHNN-Achse und das hypothalamische, autonome Nervensystem untersucht. Es zeigte sich, dass der akademische Stress zu einem Anstieg der Parameter führt und somit eine Aktivierung der beiden Systeme nachgewiesen werden konnte (Al-Ayadhi 2005).

Wie bereits erwähnt wählten Schedlowski und Mitarbeiter als akute Belastungssituation einen Tandemfallschirmsprung und untersuchten die Springer vor und nach ihrem ersten Sprung. Kurz vor dem Absprung erreichte die Herzfrequenz im Mittel Werte um 160 Schläge/Minute. Des Weiteren fand sich ein Anstieg der Lymphozytensubpopulationen, vor allem der Natürlichen-Killer-Zellen (NK) und ihrer Aktivität (Schedlowski, Jacobs et al. 1993). Benschop und Mitarbeiter wiederholten 1996 diese Untersuchung und fanden etwa vier Stunden nach dem Stressereignis eine Normalisierung der untersuchten Parameter auf die Ausgangswerte (Benschop, Jacobs et al. 1996). Angst, als Beispiel für einen akuten Stressor führt zur Freisetzung von Katecholaminen (Norepinephrin und Epinephrin) aus dem Nebennierenmark. Dies führt zur Erhöhung der zirkulierenden Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und NK und zur Reduktion der Monozytenantwort auf Mitogene (Fehder und Douglas 2001). Man ordnet dieser Leukozytenmobilisierung eine Funktion im neurogenen Alarmsystem innerhalb des Feedbackmechanismus zwischen ZNS, endokrinem und Immunsystem zu. Ebenso wird die Freisetzung von ACTH und damit der Anstieg von Kortisol im Blut gefördert. Lange Zeit wurde dem Kortisolspiegel eine immunsuppressive Funktion zu gesprochen, jedoch handelt es sich hierbei um einen physiologischen Spiegel, der sich nicht in pharmakologisch wirksamen Größenordnungen bewegt. Dieser physiologischen Kortisolerhöhung wurde inzwischen auch eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem nachgewiesen (Fehder und Douglas 2001).

Substanz P scheint das Molekül zu sein, welches innerhalb des neurogenen Alarmsystems als Transmitter zwischen den beteiligten Systemen agiert. So ist Substanz P bei der Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark in akuten Stresssituationen von essentieller Bedeutung. Verschiedene Untersuchungen verweisen auf einen Anstieg von zirkulierender Substanz P in Zusammenhang mit akuten psychologischen Stresssituationen (Fehder, Sachs et al. 1997). Substanz P ist ein Costimulator in der Aktivierung von Monozyten, Makrophagen, T-Zellen und B-Zellen und somit beteiligt an der effektiven Phase der Immunantwort. Stress kann mit Hilfe von Substanz P auf die Regulation des Gleichgewichtes zwischen zellulärer und

humoraler Immunantwort einwirken. Als Cofaktor induziert Substanz P die Produktion z.B. von IL-1, IL-6 und TNF- α und hat somit Einfluss auf das hämopoetische System (Fehder und Douglas 2001).

Eine andere Form eines akuten Stressereignissen wurde 1991 von Naliboff und Mitarbeitern unter ebenfalls standardisierten Bedingungen untersucht. Die Stressbelastung bestand analog zu der in dieser Arbeit gewählten Methode in einem mentalen Test bei dem die Probanden vor einer Art Jury von einer größeren Zahl eine kleine Zahl fortlaufend subtrahieren mussten. Bei einem Fehler griff die Jury ein und der Proband musste von vorne beginnen. Hierbei wurden sowohl die immunologischen, als auch die psychischen Auswirkungen untersucht. Wie zu erwarten zeigte sich eine Zunahme der subjektiven Stressbelastung, der Gefühle wie Ärger und Ängstlichkeit und ein Anstieg der HF um 20 Schläge/Minute und des Blutdruckes um 22 mmHG. Ebenfalls erhöht waren die Lymphozytensubpopulationen um 60-100%, die NK-assoziierte Marker exprimieren. Die NK-Aktivität nahm signifikant zu (Naliboff, Benton et al. 1991). In der Literatur finden sich weitere Studien, die diese exemplarisch vorgestellten Ergebnisse bestätigen (Landmann, Muller et al. 1984; Brosschot, Benschop et al. 1992). Des Weiteren finden sich Studien, die eine Erhöhung der Hämokonzentration und eine Polyzytose nach akutem, mentalen Stress zeigen konnten. Hier findet sich zum einen eine Verschiebung des Plasmavolumens aus dem intravaskulären Raum, zum anderen ein Anstieg des Hkt, Hb, der Leukozyten, Lymphozyten und Erythrozyten im Anschluss an den akuten Stressor (Mischler, Fischer et al. 2005; Zraggen, Fischer et al. 2005).

Mehrfach wurden Korrelationen zwischen kardiovaskulären Reaktionen und Veränderungen im Katecholaminspiegel gefunden (Lovallo, Pincomb et al. 1990; Schedlowski, Falk et al. 1993; Benschop, Godaert et al. 1995). Durch nachfolgende Studien konnte unter pharmakologischen Bedingungen diese Korrelationen und ein Ursache-Wirkungseffekt nachgewiesen werden. So wird durch Blockade der β -Adrenorezeptoren vor einem akuten Stressereignis der Anstieg der NK-Zellen und Aktivität sowie die Zunahme von HF und Blutdruck (RR) im Vergleich zur Kontrollgruppe unterdrückt (Benschop, Nieuwenhuis et al. 1994; Benschop, Jacobs et al. 1996). Zur weiteren Spezifizierung wurde unabhängig von Stressereignissen Probanden Adrenalin bzw. Noradrenalin injiziert und signifikante Erhöhung der NK-Zellzahlen erreicht (Crary, Hauser et al. 1983). Die HHNN-Achse und das autonome

Nervensystem sind auf Stress als Stimulus reagibel (Al-Ayadhi 2005). Doch scheint es Unterschiede in der Verarbeitung des Stimulus von Individuum zu Individuum zu geben. In einer anderen Untersuchung wurden Probanden zum einen einer erhöhten körperlichen Anstrengung und zum anderem einem psychologischen Stress ausgesetzt. Je nach Anstieg der ACTH-Konzentration wurden die Probanden anschließend in high (HR) oder low responder (LR) eingeteilt. Hierbei war auffällig das HR stärker mit einem Anstieg der HF und des RR auf den psychologischen Stress reagierten als die LR. (Singh, Pang et al. 1999). Bei Kirschbaum et. al. wurden außerdem erhöhte Kortisolkonzentration im Speichel bei Probanden als adrenocorticale Stressantwort auf einen psychischen, repetitiven Stresstest gemessen (Kirschbaum, Prussner et al. 1995). In mehreren Studien wurde ein übereinstimmender Effekt von psychologischem Stress auf kardiale und neuroendokrine Reaktivität nachgewiesen (Cacioppo, Malarkey et al. 1995; Singh, Pang et al. 1999). In einer Übersichtsarbeit von Dickerson und Kemeny werden die Ergebnisse von 208 Studien zu den Auswirkungen eines akuten psychologischen Stressors beschrieben. Entsprechend den theoretischen Modellen zeigt sich einheitlich eine Erhöhung des Kortisolspiegels im Plasma als Stressantwort. Je unkontrollierbarer der Stressor empfunden wurde, desto höher war der Kortisolanstieg. Ein ähnlicher Effekt wurde erzielt, wenn der Stressor mit der Möglichkeit einer negativen sozialen Bewertung einherging. Trafen beide Charakteristika zusammen, wurden die höchsten Kortisolwerte gemessen (Dickerson und Kemeny 2004).

Zusammenfassend lässt sich also eine Reaktivität der zellulären Immunantwort auf akute emotionale bzw. mentale Stressereignisse nachweisen. Besonders aufgrund des in der frühen Phase der Entwicklungsgeschichte höheren Verletzungs- und Infektionsrisikos unter akuten Belastungssituationen ist diese physiologische Verbindung für den Menschen sinnvoll gewesen (Schleifer, Keller et al. 1983). Doch wie verhalten sich diese Beobachtungen unter chronischer Belastung?

Im Vergleich zu Probanden, die einem akuten Stressereignis ohne chronische Belastung ausgesetzt waren, zeigten die lang anhaltend gestressten Versuchspersonen nach erneuter akuter Belastung keinen signifikanten Anstieg der NK-Zellen (Benschop, Brosschot et al. 1994). Physiologischerweise lässt sich das durch eine Herunterregulierung der β -Adrenorezeptoren erklären. Der Körper

reduziert unter den chronisch erhöhten Adrenalinkonzentrationen die Anzahl der Rezeptoren um eine Überstimulation zu vermeiden.

In der Literatur findet man ebenfalls Studien bezüglich chronischer Belastungssituationen. Als chronisches Stressereignis finden vorwiegend psychosoziale Veränderungen im Leben der Probanden Bedeutung für die psychoneuroimmunologische Forschung. So finden sich in einigen Studien über Verlustereignisse (Verwitwung, Scheidung) verminderte Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten (Schleifer, Keller et al. 1983), verminderte Teilungsfähigkeit der Lymphozyten auf Mitogen (Bartrop, Luckhurst et al. 1977; Kiecolt-Glaser und Glaser 1988). Eine Abnahme der NK-Aktivität, eine Abnahme des Anteils von CD4+-Zellen, und eine in-vitro Freisetzung von Interferon γ sowie ein erhöhter Antikörpertiter gegen latente Herpesviren wurden in einer Studie von Kiecolt-Glaser und Mitarbeitern über Prüfungsbelastungen von Medizinstudenten im ersten Semester festgestellt (Kiecolt-Glaser, Garner et al. 1984).

Über eine CRH induzierte Aktivierung des dorsalen Nucleus raphe kommt es zu einer Änderung im serotonergen System, z.B. zu einem Anstieg der über 5HT_{2A}-Rezeptoren und einem Abfall von 5HT_{1A}-Rezeptoren vermittelten Funktionen und kann somit zur Entwicklung von Angststörungen und Depressionen führen. Eine Hypersekretion von Glukokortikoiden, die bei chronischem Stress zu finden ist, führt zu einer Abnahme der Sensibilität der zentralen Glukokortikoidrezeptoren und über entsprechende Regelkreise, ebenso wie der Anstieg proinflammatorischer Zytokine, zu einer weiteren Aktivierung der HHNN-Achse (Leonard 2005).

Parallel hierzu existiert jedoch auch eine Vielzahl an Untersuchungen, die den hier vorgestellten Ergebnissen widersprechen bzw. diese nicht bestätigen können und auf eine notwendige Differenzierung der Stressfaktoren und der jeweiligen Copingmechanismen verweisen (Dobbin, Harth et al. 1991; Spratt und Denney 1991).

2.2.1 Psychoneuroimmunologie und Stress in der Dermatologie

Die Haut ist eines unserer Sinnesorgane, sie stellt ein wichtiges Kommunikationsorgan mit der Umwelt dar. Sie ist verantwortlich für die Wahrnehmung verschiedener externer Stimuli und sie spielt eine wichtige Rolle für die Selbstwahrnehmung und das Selbstbewusstsein des Individuums.

Zwischen der Haut und dem zentralen Nervensystem besteht schon

entwicklungsgeschichtlich eine enge Verbindung. So entstehen Epidermis und Neuralplatte beide aus dem Ektoderm und verfügen über viele Hormone, Neurotransmitter und Rezeptoren gemeinsam. Einige Neuropeptide (Substanz P, CGRP, VIP, Neurotensin A, Neurokinin und Neuropeptide Y) wirken als Neurotransmitter in der Haut. Sensible Nerven haben nicht nur eine afferente Funktion, sie sind durch die Sekretion von Neuropeptiden auch efferent tätig und können somit ihrerseits eine Vasodilatation und Schwellungen auslösen (Panconesi und Hautmann 1996).

Über einen afferenten Stimulus der orthodrom zentral gelangt und gleichzeitig antidrom in die Peripherie geleitet wird, kann über die efferente Funktion der sensiblen Nerven durch Freisetzung der Neuropeptide eine sog. neurogene Entzündungsreaktion hervorgerufen werden. Hierbei führt u.a. die Aktivierung der Mastzelle durch die Neuropeptide zu einer urtikariellen Hautreaktion (Panconesi und Hautmann 1996). Psychische Belastungen, die mit erhöhten ZNS-Spiegeln von opioden Neuropeptiden einhergehen, können dermatologische Krankheiten, bei denen sowohl psychosomatische, als auch immunologische Faktoren in der Genese vermutet werden, verschlechtern. So kann der stressbezogene Anstieg der fibrinolytischen Aktivität, des Histamin- und des Bradykininspiegels eine Permeabilitätssteigerung der Kapillaren herbeiführen und eine Quaddelentstehung begünstigen (Haustein und Seikowski 1990).

Eine weitere Unterstützung für die Annahme einer Stressabhängigkeit von Hauterkrankungen ist die Aussage einer Studie von Garg und Mitarbeitern, dass psychologischer Stress das epidermale Permeabilitätsgleichgewicht beim Menschen stört. Je stärker der Stimulus als Stress empfunden wurde, desto gravierender waren die Beeinträchtigungen der Schutzfunktion der Haut. Damit findet sich ein zweiter Pathomechanismus, der nicht aufgrund endogener neuroimmunologischer Transmitter einen inflammatorischen Effekt hat, sondern über die Störung der Permeabilität der Haut, als mögliche Folge der systemischen Glukokortikoiderhöhung unter Stress, eine lokale Entzündungsreaktion bzw. die Entstehung einer dermalen Läsion im Rahmen einer dermatologischen Grunderkrankung begünstigen kann (Garg, Chren et al. 2001).

In einer Untersuchung von Hautbiopsaten von Patienten mit CIU findet sich eine erhöhte Anzahl an CRH-Rezeptoren und der Expression eines Genes, welches in Mastzellen die Histaminproduktion reguliert. Die lokale Expression von CRH und

seiner Rezeptoren scheint das dermale Äquivalent der HHNN-Achse zu sein und stellt einen Weg dar, wie akuter Stress zum Auftreten und der Verschlechterung einer Hauterkrankung wie der chronischen Urtikaria führen kann (Papadopoulou, Kalogeromitros et al. 2005). Diverse Untersuchungen zeigten eine Stimulation der Mastzellaktivität und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität über CRH-Rezeptor 1 nach akutem Stress sowie intradermaler Injektion von CRH (Theoharides, Donelan et al. 2004; Donelan, Boucher et al. 2006).

So scheint es nicht weiter verwunderlich, wenn immer wieder Verbindungen zwischen psychologischen Faktoren und Hauterkrankungen hergestellt und postuliert werden. In ihrem Review beschränken sich Picardi und Abeni auf die hypothetische Aussage, dass Stress ein prädisponierender Faktor für die Entstehung bzw. die Verschlechterung einer Hauterkrankung durch zugrunde liegende psychosomatische Mechanismen sei (Picardi und Abeni 2001).

Hauptproblematik der dargestellten Studien war die Art und Weise wie Stress gemessen und was als Stress betrachtet wurde. Zur Auswahl kamen Studien, die nach belastenden Lebensereignissen, welche als Auslöser für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Hauterkrankung in Frage kommen sollten, suchten. Insbesondere zur Atopischen Dermatitis und der Psoriasis wurden Zusammenhänge zwischen Stress und der Hauterkrankung postuliert.

Entsprechend unserer Studie untersuchten Stangier und Mitarbeiter Patienten mit chronischer Urtikaria factitia im Vergleich zu Patienten mit Nagelmykosen auf psychoendokrine und subjektive Reaktionen unter standardisierten Stressbedingungen. Hierbei zeigte bezüglich der Entzündungsreaktionen ein Anstieg der Leukotriene, Prostaglandine D2 und ein tendenzieller Abfall des Histamins über die drei Messzeitpunkte. Keine Veränderungen erbrachten die Messungen des IgE und des Kortisols. Die Autoren sprachen sich in Anbetracht ihrer Ergebnisse gegen eine erhöhte psychoendokrine Stressreagibilität der Urtikariapatienten aus, verweisen jedoch auf das Vorliegen stresssensitiver Parameter in der Pathogenese der Urtikaria (Stangier, Kolster et al. 1993).

In einer Studie an Psoriasispatienten wurde als akuter Stressor der Trierer Sozialstress Test (TSST) verwendet und mögliche Veränderungen verschiedener Parameter im Serum untersucht. Als Resultat zeigte sich eine Erhöhung der Leukozytenpopulation, jedoch auch bei den hautgesunden Probanden. Ein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe fand sich jedoch im Vorliegen einer

höheren Zahl an Monozyten und CD4(+) Zellen sowie einer signifikanten Abnahme an CD3(+)/CD25(+)Zellen bei den Psoriasispatienten (Buske-Kirschbaum, Kern et al. 2006). In einer Untersuchung zur endokrinen Antwort auf einen Stressor (TSST) wurde eine Reaktivität des sympathischen adrenomedullären Systems bei Psoriasispatienten nachgewiesen als Beispiel für eine über T-Lymphozyten Typ 1 (TH 1) vermittelte Hauterkrankung im Vergleich zu der Atopischen Dermatitis (als Vertreter einer Hauterkrankung, welche eine über TH2 –Zellen vermittelte Entzündungsreaktion aufweist). Bei der Atopischen Dermatitis fand sich nicht nur eine Reaktivität des sympathischen adrenomedullären Systems, sondern auch eine Aktivierung der HHNN-Achse als Stressantwort (Buske-Kirschbaum, Ebrecht et al. 2006)

In weiteren Studien geben zwischen 79-80% der befragten Psoriatiker ein belastendes Ereignis im Vorfeld einer Verschlechterung ihrer Hauterkrankung an, im Vergleich dazu die Kontrollgruppen nur zwischen 23-50%. Ähnlich unserer Studie untersuchten King und Wilson 1991 mithilfe eines 14tägigen Tagebuches den möglichen Zusammenhang zwischen Stresssituationen, emotionaler Belastung und den Zustand der Hautsymptomatik bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Dort fanden sich signifikante Ergebnisse, die für einen Zusammenhang sprechen, jedoch lassen sich auch einige Kritikpunkte anmerken. Ganz deutlich zeigt sich hier unter anderem die gegenseitige Wirkung beider Faktoren (King und Wilson 1991). Somit kann Stress zum einen Auslöser sein zum anderen als Reaktion auf eine Verschlechterung der Erkrankung auftreten.

Bereits 1957 wurde in einer Studie bei 51% von 100 Patienten mit chronischer Urtikaria oder Angioödem ein Beginn der Symptomatik mit einem belastenden Ereignis assoziiert, verglichen mit 8% innerhalb der Kontrollgruppe (Rees 1957). Auch andere Studien führen einen Beginn der Urtikariasymptomatik auf ein Stressereignis im Vorfeld zurück (Fava, Perini et al. 1980; Lyketsos, Stratigos et al. 1985). Picardi und Abeni fordern jedoch weitere Studien mit größerer Fallzahl und näherem zeitlichen Zusammenhang, um die Hypothese zu unterstützen.

Wenig Beachtung fanden im Rahmen dieser Untersuchungen Nebeneffekte wie Rauchen, ungesunde Ernährungsgewohnheiten oder Veränderungen der körperlichen Hygiene oder Pflege, die ihrerseits Auswirkungen auf die Hauterkrankung haben können und unter gewissen Lebensbedingungen und belastender Ereignisse ein Wandel erfahren können (Picardi und Abeni 2001).

In einer weiteren Übersichtsarbeit von Kimyai-Asadi und Usman wird insbesondere die adrenerge Urtikariaform als stressabhängig vorgestellt. In mehreren Studien ließen sich die Entstehung der Quaddeln mit einer emotional belastenden Situation oder körperlicher Anstrengung assoziieren. Hier erscheint der Pathomechanismus klar zu sein: während des Auftretens der Symptomatik fanden sich erhöhte Plasmakonzentrationen an Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Prolaktin. Intradermale Injektionen von Adrenalin provozierten die Quaddelbildung. Therapeutisch sind Betablocker wirksam. Somit kann unter der Annahme eines Adrenalinanstieges unter Stressbelastung ein Auftreten der Urtikariasymptomatik postuliert und der Zusammenhang zwischen beiden Ereignissen angenommen werden (Kimiay-Asadi und Usman 2001). Arnetz und Mitarbeiter gingen der Frage nach, ob es hinsichtlich der neuroendokrinen und dermatologischen Reaktion auf Stress einen messbaren Unterschied zwischen Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis und einer gesunden Kontrollgruppe gibt. Interessanterweise geht die Wachstumshormonsekretion in der Gruppe der Patienten mit Hauterkrankungen zurück, insgesamt zeigen sich jedoch hinsichtlich der neuroendokrinen Reaktivität überwiegend vergleichbare Resultate. Abschließend bilden die Autoren die neue Hypothese, dass die Reaktivität auf Stress, insbesondere der Haut, abhängig ist von den Coping Mechanismen des Einzelnen, kognitiven Faktoren und der Verfügbarkeit sozialer Unterstützung (Arnetz, Fjellner et al. 1991). Besonders Patienten mit Psoriasis verbinden die Entstehung und die Verschlechterung ihrer Erkrankung mit einem Stressereignis im Vorfeld. In der Gruppe der Urtikaria, atopische Dermatitis und Akne Patienten wurde ein Stressereignis vor allem mit der Verschlechterung der Erkrankung assoziiert, aber weniger als ätiologischer Faktor in Betracht gezogen (Al'Abadie, Kent et al. 1994).

3 Fragestellung

Immer wieder finden sich in der Fachliteratur und auch im Verständnis vieler Betroffener die Annahme Stress, insbesondere psychischer Stress, akut oder chronisch, habe einen negativen Einfluss auf die Urtikariaerkrankung. Unser Anliegen ist mit der vorliegenden Arbeit diesen möglichen Zusammenhang zwischen akutem Stress und chronischer Urtikaria anhand der Untersuchung ausgewählter psychoimmunologischer und psychovegetativer Parameter unter standardisierten Stressbedingungen aufzuzeigen.

Grundlage hierfür waren die bereits in den vorherigen Kapiteln vorgestellten Erkenntnisse der Psychoneuroendokrinologie und –immunologie sowie der Stressforschung der letzten Jahrzehnte.

In der Vergangenheit wurden besonders Psoriasis und die Atopische Dermatitis, hinsichtlich der Einflüsse von Stress untersucht. Jedoch nur wenige Studien zur Urtikaria.

Eine Studie untersuchte die Stressreagibilität einiger biochemischer Faktoren bei Patienten mit Urtikaria factitia. Ähnlich unserer Untersuchung wurde nach Stressexposition unter standardisierten Bedingungen zu drei Messzeitpunkten verschiedene Parameter untersucht und mit einer Kontrollgruppe (Patienten, die an einer Nagelmykose litten) verglichen. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch wird abschließend das Vorhandensein stresssensitiver Parameter in der Pathogenese der Urtikaria angenommen (Stangier, Kolster et al. 1993).

Aufgrund ihrer Relevanz für die Pathogenese der Urtikaria, der Messbarkeit der Krankheitsaktivität und der Stressreagibilität erfolgte die Auswahl unserer Parameter. Für einige dieser Parameter existieren z.T. noch keine Ergebnisse bezüglich des Zusammenhanges Stress und Urtikaria.

Ausgangspunkt unserer Arbeit waren folgende Fragestellungen:

1. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Stressreagibilität zwischen Patienten mit chronischer Urtikaria und hautgesunden Probanden?
2. Gibt es Korrelationen zwischen den Beschwerden der Urtikariapatienten und den gemessenen Parametern?

3. Gibt es Unterschiede innerhalb des Patientenkollektives anhand der Urtikariaanamnese hinsichtlich der urtikariellen Beschwerden und der gemessenen Parameter?
4. Findet sich innerhalb des Patientenkollektives eine Zunahme der urtikariellen Symptomatik im Anschluss an das Stressexperiment (Folgetag) und wenn ja unterscheiden sich diese Patienten anhand der Urtikariaanamnese und der gemessenen Parameter von jenen ohne Zunahme des Befalls?

4 Methodik

4.1 Auswahl des Patientengutes

Der Hauptteil der Urtikariapatienten befand sich zum Zeitpunkt der Rekrutierung in der Hautklinik des Universitätsklinikums Giessen. Auch über Aushänge in der dermatologischen Ambulanz, mehreren Apotheken und Hautarztpraxen nahmen einige Probanden an unserer Studie teil.

Die Probanden unserer Kontrollgruppe, die im matched-pairs Verfahren nach unserem Patientengut ausgewählt wurden meldeten sich größtenteils ebenfalls auf diverse Aushänge im Bereich des Universitätsklinikums Giessen und auf Anzeigen in lokalen Zeitungen. Einschlusskriterien für beide Gruppen waren ein Mindestalter von 18 Jahren, eine negative Anamnese bezüglich Erkrankungen des atopischen Formenkreises, chronische Hauterkrankungen sowie schwerwiegende Erkrankungen, die mit einer Einnahme von Immunsuppressiva und Zytostatika einhergehen. In der Gruppe der Urtikariapatienten war ein weiteres Einschlusskriterium die Diagnose einer chronischen Urtikariaform. Patienten mit einem akuten Verlauf wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Ebenfalls mussten alle Patienten vor der Teilnahme an der Studie sämtliche Medikamente wie Kortikosteroide oder Antihistaminika absetzen. Über Art und Inhalt der Untersuchung wurden alle Teilnehmer in einem ausführlichen Gespräch informiert, es bestand genügend Zeit und Raum für Fragen. Die Möglichkeit des Abbruches der Untersuchung ohne Angabe von Gründen zu jedem Zeitpunkt vor und während der Teilnahme war allen Probanden bewusst. Eine schriftliche Einverständniserklärung über die freiwillige Teilnahme und der schriftliche Hinweis auf die Sicherung der erhobenen Daten nach dem Datenschutzgesetz lagen in jedem Fall vor.

4.1.1 Stichprobe

In die Auswertung kamen insgesamt 39 Urtikariapatienten und 39 gesunde Kontrollpersonen. Die Geschlechterverteilung bestand in beiden Gruppen aus 28 Frauen und elf Männern. Bezüglich der Altersverteilung wurde in der Gruppe der Urtikariapatienten ein Durchschnittswert von 39,69 Jahren, in der Gruppe der Kontrollpersonen ein Wert von 39,08 Jahren erreicht.

4.2 Untersuchungsablauf

Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, dauerte die Untersuchung ca. 100 Minuten. Aus physiologischen Gründen fand sie immer zwischen 13:00 und 19:00 Uhr statt.

Tabelle 5 Untersuchungsablauf

<u>Minuten</u> <u>(Zeitpunkt)</u>	<u>Probengewinnung</u>	<u>Fragebogen</u>	<u>TSST</u>
0`		Informationsblatt, Einverständniserklärung, Sozialfragebogen	
15` (Messzeit- punkt 1 (= t 1))	1. Speichelprobe RR und HF	Urtikariaanamnesebogen, Erlanger Atopie Score, Verlaufsbogen, Selbsteinschätzungsskala	
30` (t 2)	2. Speichelprobe RR und HF 1. Blutentnahme	Selbsteinschätzungsskala	
35` (t 3)			Einweisung, 10` Vorbereitungszeit
45`	3. Speichelprobe RR und HF	Selbsteinschätzungsskala	Vortrag und Rechentest
65` (t 4)	4. Speichelprobe, RR und HF 2. Blutentnahme	Selbsteinschätzungsskala, Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme (IIPC)	
75` (t 5)	5. Speichelprobe, RR und HF	Selbsteinschätzungsskala Sense of Coherence	
85` (t 6)	6. Speichelprobe, RR und HF	Selbsteinschätzungsskala, Toronto Alexithymie Skala (TAS)	
95` (t 7)	7. Speichelprobe, RR und HF 3. Blutentnahme	Selbsteinschätzungsskala, Marburger Haut-Fragebogen (MHF)	
100`			Aufklärung

Zu Beginn wurde die Versuchsperson (Vp) von dem Versuchsleiter (VI) in Raum Nr.1 begrüßt, über Ablauf und Datenschutzbedingungen der Studie informiert und unterzeichnete seine Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme und Veröffentlichung der Daten. Die Vp erhielt die ersten Fragebögen zur Sozialdatenerfassung, der Urtikariaanamnese.

Anschließend wurde nach etwa 15 Minuten die erste Speichelprobe mittels Salivetten® entnommen. Parallel hierzu musste eine subjektive Einschätzung der Vp über ihre momentane Verfassung bezüglich Anspannung und Nervosität auf einer Skala von eins bis zehn eintragen, es wurden Blutdruck und Puls mit Hilfe eines Blutdruckmessgerätes am Handgelenk gemessen und notiert. Anschließend folgten weitere Fragebögen, der Erlanger Atopie Fragebogen sowie der Verlaufsbogen. Dies war der erste Verlaufsbogen von insgesamt 15, die der Patient in den nächsten 14 Tagen zuhause ausfüllen sollte. Dafür erhielt er einen frankierten und adressierten Rückumschlag mit 14 Exemplaren, wobei er täglich, am besten Abends einen dieser Bögen wahrheitsgemäß beantworten und nach Ablauf der 14 Tage zurückschicken soll.

15 Minuten nach der ersten Speichelprobe erfolgte die zweite entsprechend aller weiteren Speichelproben gemeinsam mit der Beantwortung der subjektiven Einschätzungsskala und der Messung von Blutdruck und Puls.

Jetzt wurde die intravenöse Nadel (sog. Butterfly) für die erste Blutentnahme gelegt und anschließend zur weiteren Nutzung fixiert und mit 10 ml 0,9% NaCl-Lösung (Natrium-Chlorid-Lösung) gespült. Die Blutentnahme bestand aus einem Serum- , einem Äthylendiamintetraessigsäure-(EDTA)- und einem ECP-Röhrchen.

Nach Abschluss der ersten Blutentnahme wurde die Vp vom VI in den zweiten Versuchsraum vor das Gremium geführt und erhielt dort die Anweisungen zur Durchführung des TSST (s.unten). Daraufhin wurde die Vp zurück in Raum Nr.1 geführt und bereitete sich dort zehn Minuten lang auf den TSST vor. Am Ende der Vorbereitungszeit wurde die dritte Speichelprobe entnommen. Die Vp wurde nun erneut in Versuchsraum Nr.2 geführt und dem Gremium zur Durchführung des TSST übergeben. Nach Ablauf des TSST (ungefähr nach 15 Minuten) wurde die Vp vom VI in Empfang genommen und zurück in Versuchsraum Nr. 1 geführt. Dort erfolgten die vierte Speichelprobe und die zweite Blutentnahme. Weiter ging es mit der Beantwortung der Fragebögen IIPC, Sense of Coherence, TAS und MHF (s.Anhang). Zwischendurch wurde in Abständen von jeweils zehn Minuten die fünfte,

sechste und siebte Speichelprobe gewonnen. Mit der siebten Speichelprobe fand die dritte Blutentnahme statt und mit Beendigung der Fragebögen endete der Versuch. Die intravenöse Nadel wurde entfernt und die Vp über die Hintergründe des TSST aufgeklärt. Mit der Bitte um vollständiges Ausfüllen der Verlaufsbögen wurde die Vp verabschiedet.

Einziger Unterschied im Ablauf dieser Studie zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand darin, dass der Urtikariaanamnesebogen und der MHF aufgrund des speziellen krankheitsbezogenen Inhaltes nur von der Patientengruppe auszufüllen war.

4.2.1 Trierer Sozial-Stresstest

Der TSST wurde an der Universität Trier entwickelt um unter standardisierten Bedingungen psychischen Stress induzieren und somit anhand von Veränderungen im HHNN-System (insbesondere die Speichelkortisolkonzentration) messbar machen zu können (Kirschbaum, Pirke et al. 1993).

Im Durchführungsprotokoll findet sich folgender Ablauf:

1. Begrüßung durch den Versuchsleiter und Anamnese, mindestens zehn Minuten Ruhephase
2. Vorstellung der Aufgabe durch das Gremium
3. Zehnminütige Vorbereitungszeit für Vorstellungsvortrag
4. Freier fünfminütiger Vortrag vor dem Gremium mit Video- und Tonbandaufzeichnung
5. Fünfminütige Kopfrechenaufgabe
6. Nachbereitung

Aufgrund unseres Ablaufes, der Beantwortung der Fragebögen, der Blutentnahmen nahm die Vorbereitungszeit ungefähr 30 Minuten in Anspruch, die Nachbereitungszeit mindestens weitere 45 Minuten, der TSST dauerte für sich genommen etwa 20 Minuten. Wichtig ist der standardisierte Ablauf, der bei jedem Teilnehmer vergleichbar sein muss. Sinn der Vorbereitungszeit ist es, eine Einflussnahme eventueller vorangegangener physischer oder psychischer Stimulationen der HHNN-Achse, die ihrerseits eine Freisetzung von Kortisol zur Folge gehabt haben könnten, zu verhindern.

Im Rahmen unserer Vorbereitungs- und Ruhephase wurde nach 15 Minuten die erste und nach 30 Minuten die zweite Speichelprobe entnommen. Anschließend wurde der Proband vom Versuchsleiter in den zweiten Versuchsraum geführt. Dort wurde er durch ein Gremium, bestehend aus zwei Personen, in Empfang genommen. Das Gremium sitzt hinter einem Tisch, ein Stativ mit der Kamera und einem Mikrophon stehen in der Mitte des Raumes, das Tonbandaufzeichnungsgerät befindet sich auf dem Tisch. Durch das Gremium wird der Vp mitgeteilt, er/sie vor dem Gremium einen fünfminütigen Vorstellungsvortrag halten sollte. Dieser Vortrag müsse frei gehalten und würde gefilmt und auf Tonband aufgezeichnet werden. Im Anschluss an diese Instruktionen würden zehn Minuten zur Vortragsvorbereitung zur Verfügung stehen. Zusätzlich seien die Mitglieder des Gremiums in Verhaltensbeobachtung geschult und würden sich diesbezüglich während des Vortrages Notizen machen. Die Versuchsperson müsse sich vorstellen zu einem wichtigen Bewerbungsgespräch um eine neue Arbeitsstelle eingeladen worden zu sein.

Anschließend würde noch eine zweite Aufgabe gestellt werden, Anweisungen hierzu würde er/sie durch das Gremium unmittelbar davor erhalten.

Nach diesen Instruktionen, die in Art und Wortwahl bei jedem Probanden übereinstimmen, wird der Teilnehmer in den ersten Versuchsraum zur Vortragsvorbereitung zurückgeführt. Nach Ablauf der zehn Minuten wird eine weitere Speichelprobe entnommen und der Proband wird in den Versuchsraum Nr. 2 geführt. Dort werden die Kamera und das Tonbandgerät angestellt und die Vp wird aufgefordert mit dem Vortrag zu beginnen.

Das Gremium ist angewiesen während des Vortrages erst ab einer Sprechpause von mehr als 20 Sekunden mit einer direkten Frage an die Vp aktiv zu werden. Nach Ablauf der fünf Minuten erläutert dann ein Mitglied des Gremiums die zweite Aufgabe. Hierbei geht es nun um den kognitiven Stressor, die Kopfrechenaufgabe. Die Vp erhält folgende Anweisung: „Jetzt möchten wir Sie noch bitten, eine Rechenaufgabe zu lösen. Dazu zählen Sie bitte laut von 2083 in 13er Schritten rückwärts. Rechnen Sie bitte so schnell und korrekt wie möglich. Sollten Sie sich verrechnen, werden wir Sie auf den Fehler hinweisen und Sie beginnen von vorn. Haben Sie noch Fragen dazu?“ Diese Aufgabe endet ebenfalls nach fünf Minuten. Anschließend wird die Versuchsperson entlassen und zur Nachbereitung in den ersten Versuchsraum zurückgeführt. Die Nachbereitung beinhaltet weitere

Speichelproben, Blutentnahmen und das Ausfüllen der restlichen Fragebögen.

Wichtig ist die Dokumentation des zeitlichen Ablaufes und der Einhaltung der zeitlichen Abstände der Speichelproben. Am Ende des Versuchablaufes sollte der Proband über den Versuch aufgeklärt werden.

4.2.2 Urtikariaanamnesebogen

Mit Hilfe des Urtikariaanamnesebogens, der 1996 von Henz und Mitarbeiter entwickelt wurde, lässt sich die Anamneseerhebung und die weitere Diagnostik der Urtikaria strukturiert und unkompliziert durchführen (Henz, Zuberbier et al. 1996). In unserer Arbeit dient uns dieser Fragebogen nicht zur Diagnostik, sondern ermöglicht eine detailliert, standardisierte Zustandsaufnahme jedes Urtikariapatienten.

Die erste Frage erfragt den Beginn und somit die Dauer der Urtikariaerkrankung. Anschließend geht es in mehreren Fragen um die individuelle Klinik, Ort der Quaddelentstehung, Größe der Quaddeln (stecknadelkopf-linsengroß, größer), Häufigkeit (täglich-mehrfach wöchentlich-mehrfach monatlich- seltener) und zeitliche Dauer (<1h, bis zu 24h, bis zu 72h, >72h) der Symptomatik. Auch nach Schwellungen, insbesondere im Bereich der Schleimhäute wird gefragt und mögliche Komplikationen (Luftnot, Narben) werden erfasst.

Des Weiteren kann aus einer Liste ein oder mehrere Begleitsymptome (Gelenkschmerzen, -schwellungen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Augenentzündung, Lymphknotenschwellungen, andere) angekreuzt werden (ja/unklar/nein).

4.2.3 Erlanger-Atopie-Score

Der Erlanger Atopie Score wurde 1991 von Diepgen, Fartasch und Hornstein zur Diagnostik der atopischen Hautdiathese entwickelt. Anwendung fand er vor allem bei unklaren Ekzemen und in der Sozial- und Arbeitsmedizin. Mit Hilfe dieses Fragebogens ist es möglich eine atopische Hautdiathese auch bei zum Untersuchungszeitpunkt unauffälligem Hauterscheinungsbild zu erkennen.

Erfasst werden anfangs vor allem soziodemographische Daten, ähnlich unseres Sozialfragebogens (s. Kapitel 4.2.4), anschließend wird gezielt hinsichtlich der Atopiekriterien gefragt. Darunter verstehen sich Frage zur Familien- und Eigenanamnese, Stigmata, Minimalformen der Atopie, Laborwerte). Zum Teil erleichtern Bilder das Erkennen der verschiedenen atopischen Merkmale. Je Antwort

werden Punkte verteilt, die nach Abschluss zu einem Summenwert addiert und anhand einer Tabelle ausgewertet werden (Diepgen, Fartasch et al. 1991).

4.2.4 Sozialfragebogen

Zur Erfassung der soziodemographischer Daten, der Medikamentenanamnese und anderer möglicher Einflussnehmender Faktoren (Genussmittel, Stillen, Arztbesuche) kam ein Sozialfragebogen zum Einsatz.

Alle Probanden wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Familienstand, Haushalt (alleinlebend/Wohngemeinschaft), Schulabschluss, Beruf, Wohnort befragt. Anschließend wird der Genuss von Alkohol und Nikotin (allgemein, heute) erfragt und ob die Probanden als Säugling gestillt wurden oder nicht. Anschließend interessiert die Medikamentenanamnese, angewendete Therapieverfahren und die stationären Behandlungen der letzten Jahre sowie die Zahl der Arztbesuche pro Monat und die Körperpflege.

Abschließend werden die Probanden noch um eine Selbsteinschätzung anhand einer Skala bezüglich der Beeinträchtigung durch die Hauterkrankung und ihre Einschätzung hinsichtlich einer möglichen Zunahme des Schweregrades unter Stress gebeten.

4.2.5 Probengewinnung

Jedem Teilnehmer wurden entsprechend des Versuchablaufes (s. Abb.3) insgesamt drei Blutproben entnommen. Gemäß dem Zeitschema sollten zwischen den jeweiligen Blutentnahmen etwas 30 Minuten liegen.

Abnahmeort war eine periphere Unterarm- oder seltener Handrückenvene. Die Punktion erfolgte mittels einer Butterfly-Kanüle, mit einem Pflasterstreifen wurde die Kanüle fixiert und konnte für die weiteren Entnahmen erneut verwendet werden. Selten musste die Punktion wiederholt werden, wenn infolge der Blutgerinnung das Butterflysystem unbrauchbar wurde oder die korrekte Lage der Butterfly-Kanüle nicht mehr gewährleistet war.

Abgenommen wurden jeweils eine EDTA-Monovette, eine Serum-Monovette, sowie ein Vacutainer-SST®-Röhrchen mit Adaptersystem für die ECP-Bestimmung. Nach jeder Abnahme wurde das Butterflysystem mit 5 ml 0,9% NaCl-Lösung gespült und die Spritze mit Restlösung am System belassen und am Unterarm mittels Pflasterstreifen befestigt.

Vor jeder nachfolgenden Blutgewinnung wurden über die Spritze zuerst 5-10 ml Blut entnommen und verworfen, anschließend wurden die für den Versuch verwendeten Proben entnommen.

In einer Styroporbox, die mit Eis gefüllt war wurden die Serum-Monovetten und die ECP-Röhrchen bis zum Versuchende aufbewahrt, die EDTA-Röhrchen wurden bei Zimmertemperatur bis zur Bestimmung des Differentialblutbildes durch das Akutlabor des Universitätsklinikums Gießen gelagert.

Da die Bestimmung der anderen Parameter aus den Proben der Serum-Monovetten und ECP-Röhrchen später erfolgte, wurden diese am jeweiligen Versuchstag für eine längere Lagerung vorbereitet.

Im Labor der Dermatologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen wurden die Serum-Monovetten bei 4000 Umdrehungen pro Minute, die ECP-Röhrchen bei 1200 Umdrehungen pro Minute zehn Minuten lang in einer Ultrafuge® zentrifugiert.

Anschließend wurde der Überstand in kleinen Mengen von ca. 200-300 Mikrolitern abpipettiert und bei -20°Celsius in Eppendorf®Röhrchen oder Plastiktubes tiefgefroren. Zur Identifizierung wurde jedes Röhrchen mit Versuchsnummer und Abnahmezeitpunkt versehen und alle Proben eines Teilnehmers zusammen verwahrt.

4.2.6 Messung der vegetativen Reaktion

Wie in Tabelle 5 des Versuchsablaufes zu entnehmen ist wurden insgesamt siebenmal zeitgleich zur Speichelentnahme mittels Salivetten® der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen, sowie um eine Einschätzung der subjektiv empfundenen Stressbelastung zum aktuellen Zeitpunkt gebeten.

Die Messung des Blutdruckes und der Herzfrequenz erfolgte mit Hilfe eines digitalen Messgerätes, das am Handgelenk angelegt wird. Wichtig ist hierbei eine korrekte Positionierung des Gerätes am Handgelenk, der entsprechende Arm muss ruhig liegen, um muskuläre Anspannungen zu vermeiden und das Messgerät muss etwa in Höhe des Herzens gelagert werden.

Die Messgenauigkeit wird vom Hersteller mit Abweichung bei der Blutdruckmessung von +/- 3mmHg, bei der Frequenzmessung von +/- 5% angegeben.

4.3 Parameterbestimmungsverfahren

4.3.1 Differentialblutbild

Die Bestimmung des Differentialblutbildes erfolgte im Akutlabor des Universitätsklinikums Gießen. Bestimmt wurden ein kleines Blutbild (=Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, Hämoglobinwert, Hämatokritwert, MCV (= mittleres korpuskuläres Volumen), MCH (= mittleres korpuskuläres Hämoglobin) und MCHC (= mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) sowie ein Differentialblutbild (in unserem Fall nur quantitative Bestimmung von neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten).

Die Bestimmung wurde mittels eines Analysators SE-9000® der Firma Sysmex Medical Electronics durchgeführt. Zur Messung des kleinen Blutbildes werden zum Teil unterschiedliche Messprinzipien eingesetzt. Die Messung von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten erfolgt durch das Widerstandsmessprinzip, bei den beiden letzteren kommt zusätzlich die hydrodynamische Fokussierung zum Einsatz.

Den Hämoglobinwert erhält durch eine photometrische Messung, nachdem mittels Sulfolyser das Hämoglobin (Hb) in SLS-Hämoglobin überführt wurde. Den Hämatokritwert (Hkt) bestimmt man mit dem Verfahren der kumulativen Impulshöhenbestimmung. Aus diesen beiden Werten (Hb und Hkt) und der Anzahl der Erythrozyten werden nach speziellen Formeln durch den Computer die Parameter MCV, MCH, MCHC errechnet.

Für das Differentialblutbild kommt erneut das Widerstandsmessprinzip, zum Teil mit überlagerter Hochfrequenz, zum Einsatz.

Bestimmt werden die Absolutzahlen von basophilen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten. Aus den Absolutzahlen und der Konzentration der Leukozyten errechnet der Computer anschließend die prozentuale Verteilung der Untergruppen.

Die morphologische Beurteilung von Erythrozyten und Thrombozyten erfolgte manuell, durch Ausstreichen der EDTA-Probe auf einem Objektträger und Auszählung und Differenzierung unter dem Mikroskop.

4.3.2 IgE- Messung

Die Gesamt-IgE-Bestimmung erfolgte aus dem Serum mit einem Fluoreszenzimmunoassay-Kit (Pharmacia CAP System™) der Firma Pharmacia & Upjohn.

Diesbezüglich handelt es sich um einen in-vitro Test für die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE in humanem Serum auf der Basis einer Technik mittels Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).

Das Prinzip dieses Testes besteht darin, dass kovalent an Immuno-Cap gebundenes Anti-IgE innerhalb einer Inkubationszeit von 30 Minuten mit dem Gesamt-IgE des Probandenserums. Nach Auswaschen des Serums werden enzymmarkierte Antikörper gegen IgE hinzugegeben, diese sollen mit dem verbliebenen, an das Immuno-Cap gebundene IgE, einen Komplex bilden. Nach einer zweiten Inkubationszeit (hier 150 Minuten) erfolgt die Auswaschung des ungebundenen Enzym-Anti-IgE und der gebundene Komplex wird erneut mit einer speziellen Entwicklerlösung inkubiert.

Die Reaktion wird mittels einer Unterbrecher-Reagenz gestoppt und anschließend wird die Fluoreszenz des Eluats im FluoroCount 96® gemessen. Die gemessene Fluoreszenz ist der IgE-Konzentration in der Serumprobe direkt proportional.

Bei der Auswertung der Ergebnisse kommen verschiedenen Softwareprogramme oder manuelle Verfahren (s. Testmanual Pharmacia CAP System™) zur Anwendung.

Die Bestimmung erfolgt aus jeweils unverdünnten 50 µl Serum. Laut Herstellerangaben liegt der Messbereich des Tests zwischen 2-2000 kU/l für unverdünnte Proben. Dieser kann durch Verdünnung der Proben erweitert werden. Die Nachweisgrenze liegt bei < 2 kU/l. Die durchschnittliche Wiederfindung beträgt bei der Standardmethode 98%.

4.3.3 Tryptase-Messung

Zur Bestimmung der Tryptase aus dem Probandenserum wurde ebenfalls ein Fluoreszenzimmunoassay-Kit (Pharmacia CAP System™) der Firma Pharmacia & Upjohn verwendet. Für die einzelnen Proben wurden 40 µl Serum benötigt. Der Messbereich liegt laut Herstellerangaben für unverdünnte Proben zwischen 1-200 µg/l. Der Bereich kann durch Probenverdünnung erweitert werden. Die Nachweisgrenze liegt unter 1,0 µg/l. Die mittlere Wiederfindung beträgt 90%.

Der Ablauf des Tests entspricht den unter Kapitel 4.3.2 gemachten Angaben zur Gesamt-IgE-Bestimmung.

4.3.4 ECP-Messung

Analog der Bestimmung von Gesamt-IgE und Tryptase aus dem Serum kommt bei

der Messung von ECP aus 50 µl Probandenserum ein Fluoreszenzimmunoassay- Kit (Pharmacia CAP System™) der Firma Pharmacia & Upjohn zum Einsatz. Der Messbereich liegt hier laut Herstellerangaben zwischen 2-200 µg/l. Auch hier kann der Bereich durch Probenverdünnung erweitert werden. Die Nachweisgrenze bei der Standardmethode liegt bei < 0,5 µg/l. Die Wiederfindungsrate des ECP lag zwischen 87 und 103%. Zum detaillierten Testablauf siehe Kapitel 4.3.2.

4.3.5 sIL-2 Rezeptor Messung

Mit Hilfe eines Enzymimmunoassay (EIA) Milena® IL-2R Kit der Firma DPC® wurde die quantitative Bestimmung des löslichen IL-2 Rezeptors aus dem Probandenserum durchgeführt.

Das jeweils 25 µl Probandenserum, Kontrolle und Standard (mit bekannten IL-2R Konzentrationen) werden auf vorbereiteten Mikroplatten in ligand-coated-wells, zusammen mit ligandenmarkierten monoklonalen IL-2R Antikörpern und einem mit merettichperoxidase markierten für IL-2R spezifischen monoklonalen Antikörper pipettiert und 60 Minuten inkubiert. Während dieser 60 Minuten reagiert der endogene IL-2R mit den Antikörpern in der flüssigen Phase. In einer zweiten 60-minütigen Inkubationsphase bildet sich nach Zugabe eines multivalenten Antiliganden zwischen dem IL-2R/anti-IL-2R Komplex und dem ligand coated wells eine Verbindung. Anschließend wird das ungebundene Material ausgewaschen. Ein chromogenes Substrat (3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine = TMB), welches mit den gebundenen Enzymen reagiert, wird hinzugefügt. Die Farbentwicklung ist nach 30 Minuten abgeschlossen. Die Absorption der Färbung wird bei 450 nm Wellenlänge spektrophotometrisch gemessen. Das gemessene Resultat steht in direkter Relation zur endogenen IL-2R-Konzentration im Probandenserum.

Die Nachweisgrenze laut Herstellerangaben liegt bei 10,7 U/ml.

4.3.6 s-ICAM-3 Messung

Zur Bestimmung der löslichen Form des interzellulären Adhäsionsmoleküls-3 (s-ICAM-3) wurde ein s-ICAM-3 ELISA-Kit der Firma Diaclone Research® verwendet. Hierbei werden mittels der ELISA-Sandwichtechnik quantitativ natürliche und rekombinante Formen des s-ICAM-3 bestimmt.

Ein Bestandteil des Kits sind die mit monoklonalen ICAM-3 spezifischen Antikörpern beschichteten Wells. Jeweils 100 µl Probenserum, Kontrolle und Standard werden in

diese Wells pipettiert. Gemeinsam mit einem spezifischen „biotinylated“ Detektionsantikörper, der hinzupipettiert wird durchlaufen die Wells die erste 60-minütige Inkubationszeit. Anschließend, nach dem ersten Waschen, werden 100 µl des Enzyms Streptavidinperoxidase hinzugefügt. Eine zweite, 30-minütige Inkubationszeit und drei Waschgänge, mit Entfernung der ungebundenen Enzyme, folgen.

Durch Zugabe von TBM (siehe 4.3.5) wird erneut durch Reaktion mit den gebundenen Enzymen eine Farbentwicklung ausgelöst. Nach 15 Minuten kann die Absorption der Färbung bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen werden. Die Farbintensität steht direkt proportional zur s-ICAM-3-Konzentration im Probandenserum.

Um eine 50-fach verdünnte Serumprobe verwenden zu können, wurden initial 20 µl Serumprobe mit 980 µl Standardpufferlösung gemischt.

Die Nachweisgrenze laut Herstellerangaben wird mit 0,3 ng/ml angegeben.

4.3.7 Kortisol aus Speichelproben

Die Speichelgewinnung erfolgte mittels Salivetten®, die Kortisolwerte wurden im Trierer Labor bestimmt. Dazu wurde eine Radioimmunoassay (RIA)-Bestimmung mit dem „Magic Kortisol RIA Kit“ der Firma Ciba-Corning, Gießen (Methode nach Kirschbaum, 1991) zur quantitativen Bestimmung des Speichelkortisols durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen kompetitiven RIA, bei dem eine niedermolekulare Substanz durch einen radioaktiv markierten Tracer aus der Bindung an einen spezifischen Antikörper verdrängt wird. Das erhaltene Signal ist umgekehrt proportional zur Konzentration des Analyten. Die Testdurchführung verläuft wie folgt: 100µl Probe und Standardlösung, sowie 100 µl Antikörperlösung und 25 µl J125 Tracer werden gemischt und anschließend bei 20°C für vier Stunden inkubiert. Danach erfolgt über fünf Minuten die magnetische Trennung. Nach Zugabe von 1 ml Aqua dest. Wird erneut fünf Minuten magnetisch getrennt. Als letzter Schritt kann jetzt die Radioaktivität gemessen werden.

5 Ergebnisse

Im Ergebnisteil werden die erhobenen Daten dargestellt und statistisch ausgewertet. Ein Teil der Daten wird in Tabellenform im Anhang aufgeführt. Anhand der Daten aus dem Sozial- und Urtikariaanamnesefragebogen konnte eine Beschreibung der Stichprobe und eine Gegenüberstellung beider Kollektive (Urtikariapatienten und hautgesunde Kontrollpersonen) vorgenommen werden. In beiden Gruppen wurde der Atopie Score durch Auswertung des Erlanger Atopie Score Fragebogens (s. Kapitel 4.2.3) ermittelt und hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Urtikariapatienten und den hautgesunden Probanden untersucht.

Wie bereits in Kapitel 4.2 dargestellt wurde bestand der Versuchstag aus insgesamt sieben Messzeitpunkten, zu denen Kortisol im Speichel, RR, HF und anhand einer Skaleneinteilung die subjektiv empfundenen Parameter Nervosität und Anspannung gemessen wurden. Daneben erfolgten zum Zeitpunkt zwei, vier und sieben die Blutentnahmen zur Bestimmung der bereits vorgestellten Parameter. Von besonderem Interesse waren der Nachweis der Stressreagibilität am Untersuchungstag (UT) und ein Vergleich der Kollektive anhand verschiedener Parameter. Die subjektive Schweregradeinschätzung der Urtikariasymptomatik wurde am UT und an den folgenden vierzehn Tagen über den Schweregrad-Index zu Beginn des Verlaufsbogens erfasst. Zur Auswertung und genaueren Betrachtung waren die Schweregrade des UT und des Folgetages (FT) von Interesse. Je nach Entwicklung des Schweregrades oder anhand bestimmter Merkmale des Fragebogens zur Urtikariaanamnese erfolgte eine differenzierte Unterteilung des Patientenkollektivs. Auch hier wurden die Gruppen in Abhängigkeit der erhobenen Parameter miteinander verglichen und auf statistisch relevante Unterschiede untersucht.

Für alle Ergebnisse gilt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

5.1 Beschreibung der Stichprobe

Im Folgenden werden die Alters- und Geschlechtsverteilung und die Ergebnisse der sozialanamnestischen Datenerhebung aufgeführt und Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe vorgestellt.

5.1.1 Geschlecht und Alter

Die in unserer Studie vorliegende Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern im Verhältnis 2-3:1 entspricht den mehrheitlich in der Literatur vorliegenden Daten (s. Kapitel 1.3).

Tabelle 6 Geschlechterverteilung der Urtikariapatienten (UR) und in der Kontrollgruppe (KG)

	Männlich	Weiblich	Prozentanteil männlich	Prozentanteil weiblich	Gesamt
UR	11	28	28.2	71.8	39
KG	11	28	28.2	71.8	39

Einen Überblick über die Altersverteilung gibt Abbildung 5

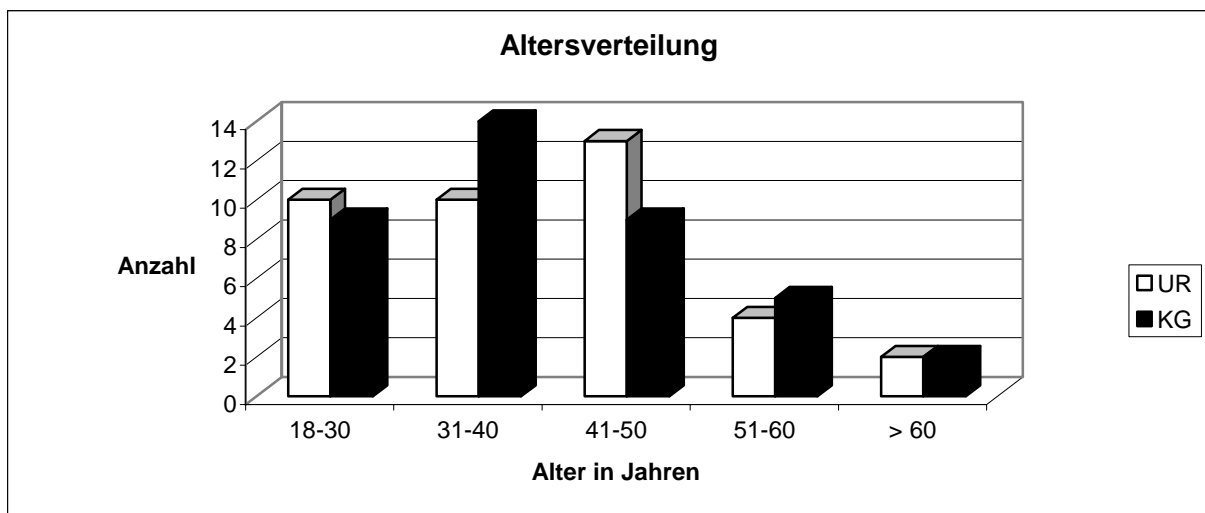


Abbildung 5 Altersverteilung

Hinsichtlich des Alters ließen sich zwischen der UR und der KG keine signifikanten Unterschiede feststellen. Das Minimum lag in der Kontrollgruppe bei 21 und bei den Urtikariapatienten bei 18 Jahren, am ältesten war ein Teilnehmer der KG mit 64 gegenüber 62 Jahren in der UR.

5.1.2 Schulbildung und Beruf

Es findet sich ein signifikanter Unterschied in der Schulausbildung der Teilnehmer. Aufgrund der Rekrutierung der KG durch Aushänge an der Universität und in einer

Universitätsstadt lässt sich der größere Anteil an Abiturienten erklären.

Im Vergleich der Beschäftigungsverhältnisse zwischen den Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Sowohl hinsichtlich der Punkte Arbeitslosigkeit oder Ausbildung und Ruhestand als auch in der Rubrik der Halb- oder Ganztags Beschäftigten lassen sich die Gruppen vergleichen.

5.1.3 Familienstand, Kinder, Haushalt und Wohnort

In den Rubriken Familienstand, Kinder und Haushalt zeigt sich eine Vergleichbarkeit der Gruppen. Entsprechend der Rubrik Schulbildung liegt bei der Verteilung nach Wohnortgröße ein signifikanter Unterschied vor, was wiederum auf die vorwiegend aus der Universitätsstadt rekrutierten Stichprobe mit vielen Studenten in der KG zurückgeführt werden kann.

5.1.4 Genussmittel

Insgesamt lassen sich die UR und die KG hinsichtlich ihres Genussmittelverhaltens vergleichen. Jedoch findet sich in der Unterrubrik Rauchen ein signifikanter Unterschied ($\chi^2(1) = 9,28$), demzufolge es innerhalb der Patientenstichprobe deutlich mehr Raucher gibt.

Jedoch gibt es unter den Rauchern quantitativ keine Unterschiede in der Anzahl der am Untersuchungstag gerauchten Zigaretten zwischen Patientenkollektiv und hautgesunden Probanden.

Eine tabellarische Darstellung des Konsumverhaltens hinsichtlich der Genussmittel Zigaretten, Kaffee, Alkohol finden Sie nachfolgend in Tabelle 7.

Tabelle 7 Genussmittelkonsum grundsätzlich und am Vortag des
Stressexperimentes in der UR und der KG

Genussmittel	UR	KG
Rauchen		
<i>Ja</i>	21	8
<i>Nein</i>	18	31
<i>Gesamt</i>	39	39
Chi-Quadrat(1)= 9,28; p<0,01		
Anzahl Zigaretten der Raucher am Untersuchungstag		
<i>Mittelwert</i>	6,56	6,50
<i>Standardabweichung</i>	5,81	5,18
t(24)=0,98; nicht signifikant		
Kaffee		
<i>Ja</i>	29	30
<i>Nein</i>	9	9
<i>Gesamt</i>	38	39
Chi-Quadrat(1)= 0,004; nicht signifikant		
Kaffeegenuss ja: Tassen am Untersuchungstag		
<i>Mittelwert</i>	1,68	2,03
<i>Standardabweichung</i>	1,20	1,05
t(46)=1,07; nicht signifikant		
Alkohol		
<i>Ja</i>	20	24
<i>Nein</i>	18	15
<i>Gesamt</i>	38	39
Chi-Quadrat(1)= 0,62; nicht signifikant		
Alkohol ja: Konsum am Vorabend		
<i>Ja</i>	10	12
<i>Nein</i>	10	12
Chi-Quadrat(1)= ,013; nicht signifikant		

5.2 Beschreibung der Gruppe der Urtikariapatienten

5.2.1 Krankheitsdauer und Anamnesedaten

In den folgenden Tabellen und Erläuterungen werden die Angaben zur Krankheitsdauer und die Ausprägung der Urtikaria anhand des Urtikariafragebogens vorgestellt.

Tabelle 8 Dauer der Erkrankung

Dauer der Erkrankung in Monaten	Häufigkeit
1-12	15
13-36	11
>36	13
Gesamt	39
Mittelwert	42,95
Standardabweichung	56,57

Die relativ große Streuung lässt sich durch die große Bandbreite der Krankheitsdauer erklären. Die kürzeste Krankheitsdauer liegt bei zwei Monaten, mit 300 Monaten hat ein Patient die längste Krankheitsdauer angegeben. Zwischen den einzelnen Kategorien findet sich eine fast gleichmäßige Verteilung der Urtikariapatienten.

Auf die Frage wie häufig es durchschnittlich zum Auftreten von Quaddeln kommt haben 33 % der UR, also 13 Probanden eine tägliche Quaddelbildung, 14 Probanden mehrfach monatlich oder seltener eine Quaddelentstehung und zwölf Probanden das Auftreten von Quaddel mehrfach wöchentlich angegeben. Bei der Dauer eines Quaddelschubes geben 74% (30 Probanden) maximal 24h an. Bei 66% (26 Probanden) unseres Patientenkollektivs sind die Quaddeln größer als linsengroß und in nur 7,7% (drei Probanden) werden bestimmte Körperstellen bevorzugt befallen. In jeweils 16 Fällen wurden Schwellungen an Augenlidern und Lippen beschreiben, in zwölf Fällen wird auch eine Beteiligung des Mundrachenraumes genannt, worunter es bei 15% (fünf Probanden) zum Auftreten von Luftnot kam.

Hinsichtlich des tageszeitlichen Auftretens kann man in unserem Kollektiv von einer gleichmäßigen Verteilung mit leichtem Schwerpunkt abends sprechen. 28% (elf Probanden) geben an, sich an ein besonderes Ereignis oder eine akute Erkrankung

im Vorfeld des Quaddelschubes erinnern zu können. Bei 20% der Urtikariapatienten, also in acht Fällen kommt es im Urlaub zu einer Besserung der Symptomatik. 20 Probanden der UR können durch Kratzen oder Scheuern auf der Haut eine Quaddelbildung provozieren.

Nur bei 10-20% unseres Urtikariapatientenkollektivs wird ein Urtikariaschub von weiteren Symptomen begleitet.

5.2.2 Arztbesuche, Therapien und weitere Erkrankungen in der Gruppe der Urtikariapatienten

Am häufigsten gaben die Patienten die Einnahme eines Antihistaminikums und eines systemischen Kortikoids an. Auch die äußerliche Anwendung eines Kortikosteroids war eines der häufigeren Therapieverfahren. Andere Behandlungsformen kamen in einem ausgeglichenen Verhältnis zum Einsatz.

Entgegen der festgelegten Ausschlusskriterien hatte ein Patient am Untersuchungstag und drei Patienten in der vergangenen Woche ein systemisches Kortikosteroid eingenommen. Ebenfalls wurde von einem Patienten die Einnahme eines Antihistaminikums am Untersuchungstag angegeben.

10,3% der teilnehmenden Urtikariapatienten war zum Untersuchungszeitpunkt nicht in ärztlicher Behandlung. Knapp 36% (14 Teilnehmer) machten zur Anzahl ihrer Arztbesuche aufgrund ihrer Hauterkrankung leider keine Angaben. Aus dem Rahmen fällt ein Patient, der angibt siebzimal innerhalb eines Jahres zum Arzt zu gehen. Das sind knapp sechs Besuche pro Monat, hierfür könnte eine Desensibilisierung oder eine spezielle Therapieform (UV-Therapie in der Praxis, Psychotherapie) die Erklärung sein.

53% der Urtikariapatienten haben noch weitere, chronische Erkrankungen. So leiden 5,1% unter einer Erkrankung des atopischen Formenkreises.

In der Frage der Häufigkeit der stationären Krankenhausaufenthalte gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Urtikariapatienten und der Kontrollgruppe.

Tabelle 9 Angewendete Therapien, insbesondere in der Woche vor dem Stressexperimente und am Untersuchungstag

Therapieform	Insgesamt	Letzte Woche	Heute
Keine	2	5	9
Äußerliche Kortisonanwendung	7	2	0
System. Kortikoidtherapie	14	3	1
Antihistaminika	23	13	1
Externa	3	4	2
Pflanzliches Präparat	4	2	0
Homöopathie	4	1	0
Psychotherapie	2	2	2
Entspannungsverfahren	3	3	2
Spezielle Diät	7	4	2
UV-Bestrahlung	3	1	0
Andere	2	1	1

5.2.3 Einschätzung zur Krankheitsauslösung und Lebensqualität

In der Gruppe der Urtikariapatienten halten 19 Probanden eine genetische Veranlagung für die Entstehung der Urtikaria für nicht relevant. Ziemlich zutreffend als möglicher Faktor für die Beeinflussung der Urtikaria bewerten immerhin zwölf Probanden das Auftreten von psychischer Belastung, noch mal knapp 30% finden Umweltbelastungen als ziemlich zutreffend. Jedoch schließen auch 32% der Befragten eine psychische Belastung als Faktor größtenteils aus.

Eine graphische Darstellung der Daten erfolgte in Abbildung 6.

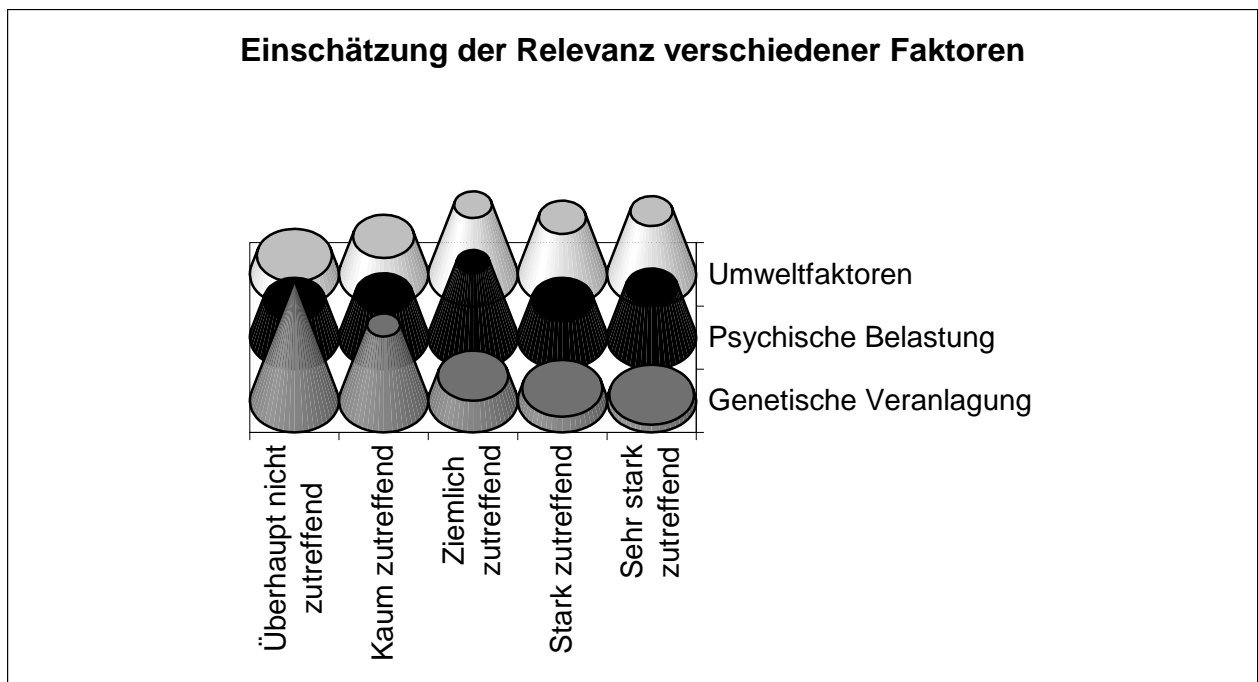


Abbildung 6 Einschätzung der Relevanz verschiedener Faktoren

Die Frage nach der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung durch die Hauterkrankung beantworteten 26 der 39 Urtikariapatienten. Wie in Abbildung 7 zu sehen ist, geben davon acht (31%) an, sehr stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt zu sein, nur zwei (8%) fühlen sich gar nicht beeinträchtigt.

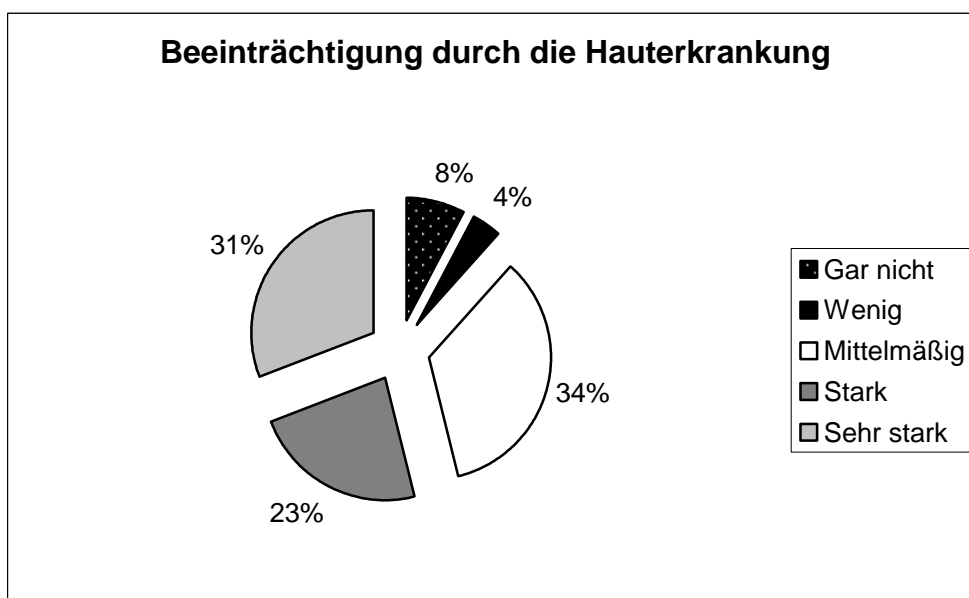


Abbildung 7 Beeinträchtigung durch Hauterkrankungen

5.2.4 Atopiescore

In der folgenden Tabelle wird eine Verteilung der Urtikariapatienten und der hautgesunden Kontrollpersonen anhand des Atopiescores vorgenommen.

Tabelle 10 Erlanger Atopiescore

Atopiescore	UR	KG
0-5	13	17
6-10	9	13
>10	17	8
Gesamt	39	38
Mittelwert	8,47	7,17
Standardabweichung	5,38	5,39
<i>t(75)= -1,062; nicht signifikant</i>		

Es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der UR und der KG feststellen.

5.2.5 Schweregrad und aktueller Hautbefall

Hierbei handelt es sich um die Erfassung des Schweregrades der Urtikariaerkrankung am UT.

Erfasst wurde der aktuelle Hautbefall mittels einer Schemazeichnung eines Menschen, der in dorsaler und ventraler Ansicht mit einem Raster überzogen wurde, welches aus 1024 Kästchen bestand. Durch Markierung dieser Kästchen sollte der Patient die aktuell befallenen Hautstellen angeben. Zur Einschätzung des Hautzustandes wird anschließend die Summe der markierten Kästchen herangezogen.

Tabelle 11 Ausprägung der Symptomatik (Schweregrad)

Anzahl Kästchen pro Patient	Häufigkeit
0	16
2-20	10
21-60	6
61-199	5
≥ 200	2
Gesamt	39
Mittelwert	30,97
Standardabweichung	60,57

Des Weiteren wurde im Verlaufsbogen nach Ausprägung der Rötung und eines Juckreizes gefragt. Die entsprechenden Angaben sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 12 Begleitsymptomatik Rötung und Juckreiz am Untersuchungstag

Ausprägung	Rötung	Juckreiz
Keine	17	16
Leicht	13	11
Mittlere	6	8
Schwer	3	4
Gesamt	39	39
Mittelwert	0,87	1,00
Standardabweichung	0.95	1,03

Zum Untersuchungszeitpunkt waren 41% erscheinungsfrei, 5,2% hatten einen Befall von 1/5 der Hautoberfläche (≥200 Kästchen). Bei ca. 60% bestand eine leichte Rötung und/oder ein leichter Juckreiz.

Neben den Angaben in Tabelle 12 zur Ausprägung des Hautbefalls wurde ebenfalls die körperliche Verteilung der Symptomatik erfasst.

Tabelle 13 Aktuell befallene Körperstellen

Körperregion	Leicht	Stark	Gar nicht	Mittelwert
Gesicht	10	3	26	0,41
Hals	8	4	27	0,41
Hände	5	4	30	0,33
Arme	12	6	21	0,62
Rumpf	7	4	28	0,38
Beine	6	11	21	0,74

Auffällig bei den aktuellen Angaben der befallenen Stellen ist, dass die Extremitäten am häufigsten und davon die Beine sogar stark befallen sind. Die übrigen Regionen weisen relativ ausgewogen einen überwiegend leichten oder gar keinen Befall auf.

5.2.6 Korrelation zwischen Schweregrad und den Laborparametern

Wie zu erwarten, findet sich insbesondere zwischen Juckreiz und Rötung eine deutliche Korrelation, während zwischen Befall und Juckreiz nur eine leichte und zwischen Befall und Rötung keine signifikante Korrelation nachzuweisen ist.

Zum Messzeitpunkt zwei, vor Durchführung des Stressexperimentes, lassen sich für einige der untersuchten Immun- und Blutbildparameter signifikante Korrelationen zum Hautzustand am Untersuchungstag feststellen (s. Tabelle 14).

So scheint ein erhöhtes ECP mit einer Steigerung der Symptome Juckreiz und Rötung einherzugehen. Ein stärkerer Juckreiz korreliert mit einer niedrigen Anzahl der Erythrozyten, des Hämatokrits und des Hämoglobins. Erhöhte Parameter wie MCV und MCH gehen mit einem größeren Hautbefall einher, eine ausgedehntere Hautrötung jedoch mit niedrigeren Konzentrationen an MCV und MCH. Eosinophile Leukozyten und Thrombozyten korrelieren positiv mit der Hautrötung, erstere auch mit Juckreiz. Bei den Immunparametern korreliert einzig das sIL-2R positiv mit der Hautrötung.

Tabelle 14 Korrelation zwischen den Parametern und der Hautsymptomatik zum jeweils ersten Messzeitpunkt

<i>Parameter</i>	<i>Befall</i>	<i>Rötung</i>	<i>Juckreiz</i>
IGE	-0,116	-0,195	-0,121
ECP	-0,044	0,434**	0,328*
Leukozyten	0,086	0,102	0,123
Erythrozyten	-0,238	-0,007	-0,328*
Hämoglobin	-0,056	-0,242	-0,325*
Hämatokrit	-0,011	-0,217	-0,351*
MCV	0,412**	-0,376*	-0,006
MCH	0,277*	-0,297*	0,044
MCHC	-0,042	-0,061	0,066
Thrombozyten	-0,025	0,293*	0,160
Neutrophile	0,102	-0,104	-0,146
Eosinophile	0,039	0,470**	0,463**
Basophile	-0,161	0,100	0,179
Monozyten	0,050	-0,056	0,059
Lymphozyten	0,138	-0,129	0,101
Kortisol	0,057	-0,119	0,283
ICAM3	0,016	-0,049	-0,125
sIL-2R	-0,035	0,314*	0,187
Tryptase	-0,212	-0,114	-0,161

(*= p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,001)

5.3 Betrachtung der untersuchten Parameter bei Urtikariapatienten und der Kontrollgruppe

Im Folgenden werden die untersuchten Parameter im Hinblick auf ihre Veränderungen und Unterschiede zum einen über die Zeit zum anderen im Vergleich der Gruppen UR versus KG untersucht und tabellarisch, beziehungsweise graphisch vorgestellt. Wichtig ist dabei die Frage, ob das Stressexperiment, der TSST, als Stressor in beiden Gruppen erfolgreich war und wie sich die einzelnen Parameter in beiden Gruppen unter dem Aspekt der Stressreagibilität verhalten.

5.3.1 Anspannung und Nervosität

Zu jedem der sieben Messzeitpunkte wurde parallel zur Speichelprobe eine Einschätzung der wahrgenommenen Anspannung und Nervosität auf einer Skala von eins bis zehn erfasst. Im Gesamtkollektiv ist eine signifikante Veränderung der Werte über die Zeit zu beobachten ($F(3,12; 236,86)=92,43$; $p<0,001$). Dabei findet sich in beiden Gruppen ein Maximum der Werte zum Messzeitpunkt vier, also unmittelbar im Anschluss an den TSST (UR MW=7,39, KG MW=6,46). Die Werte in der UR liegen signifikant über den Werten der Kontrollpersonen, die Urtikariapatienten sind somit angespannter und nervöser als die hautgesunden Teilnehmer ($F(1;76)=5,48$; $p<0,05$).

Die folgende Abbildung stellt die Veränderung der Parameter der Selbsteinschätzungsskala (Anspannung und Nervosität) in der UR und der hautgesunden Teilnehmer graphisch dar.

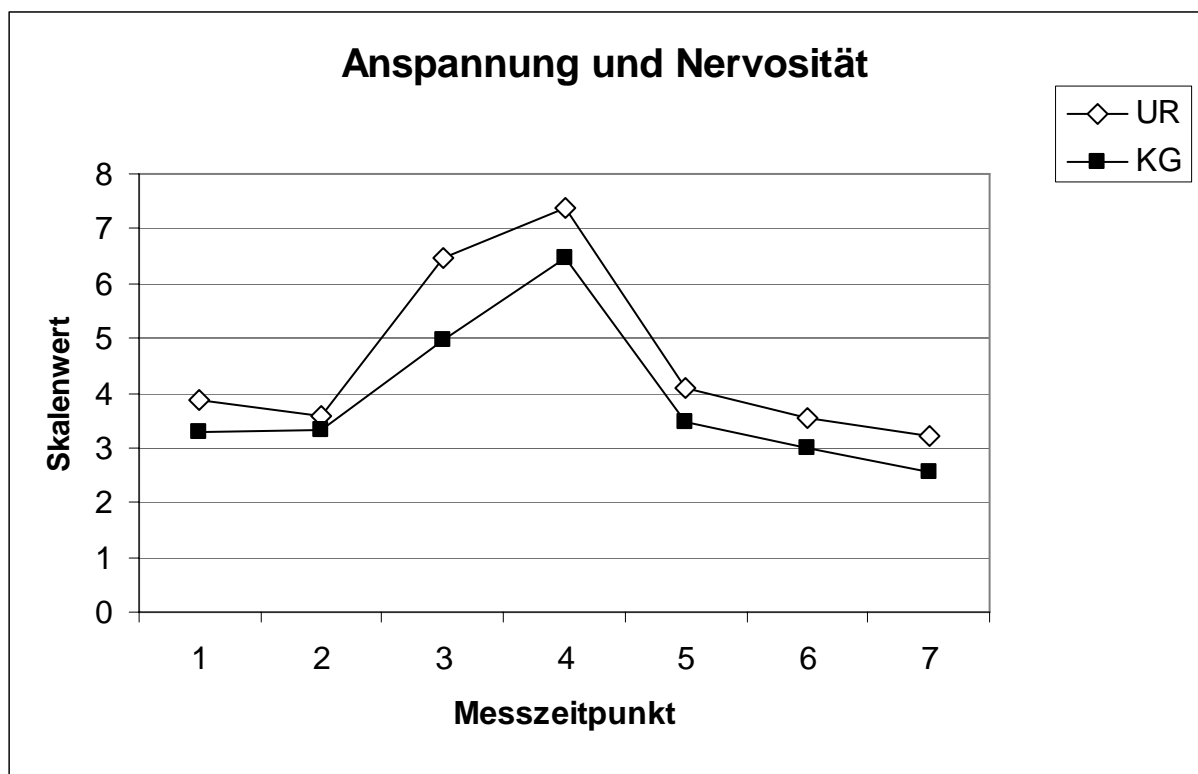


Abbildung 8 Anspannung und Nervosität über die Messzeitpunkte

5.3.2 Vegetative Parameter

Im Gesamtkollektiv kann ein signifikanter Anstieg, sowohl der systolischen Blutdruckwerte ($F(5,13; 328,42)=21,39; p<0,001$), als auch der diastolischen Werte ($F(4,54; 290,39)=11,16; p<0,001$) über die Zeit nachgewiesen werden. Der systolische Blutdruck ist sowohl bei der UR, als auch bei der KG zum Messzeitpunkt vier am höchsten, die diastolischen Blutdruckmaximalwerte finden sich bei der UR zum Messzeitpunkt vier und in der KG zum Messzeitpunkt drei. Anschließend fallen die Werte in beiden Gruppen wieder auf das Ausgangsniveau ab. Zwischen den jeweiligen Gruppen besteht jedoch weder bei der Messung des systolischen, als auch des diastolischen Blutdruckes ein signifikanter Unterschied. Die MW der Herzfrequenzmessung ändern sich signifikant über die Zeit ($F(4,93; 315,70)=5,07; p<0,001$) mit einem Maximum jeweils zum Messzeitpunkt drei, kurz vor dem TSST, ein Unterschied zwischen den Gruppen wird nicht beobachtet.

Die nächste Abbildung gibt einen Überblick über die Veränderungen der vegetativen Parameter in beiden Gruppen.

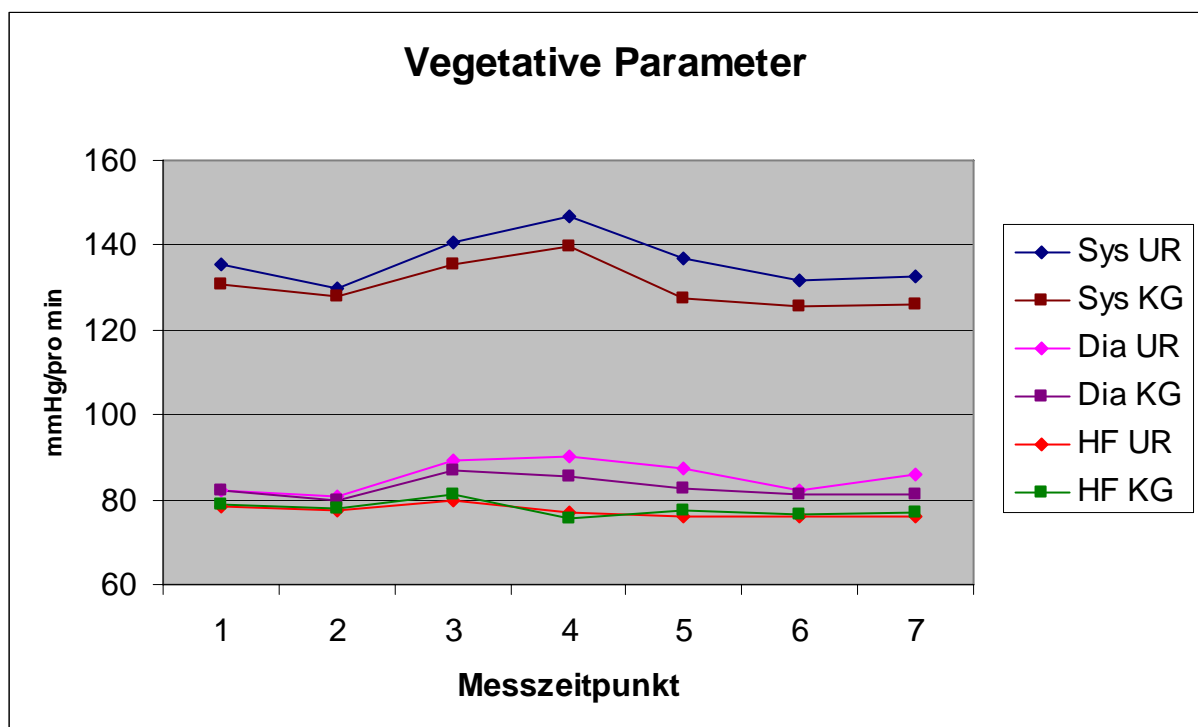


Abbildung 9 Vegetative Parameter während Versuchsablauf (Sys = Systolischer Blutdruck, Dia= Diastolischer Blutdruck, HF= Herzfrequenz)

5.3.3 Kortisol im Speichel

In der Frage, ob der TSST als akuter Stressor in unserem Experiment erfolgreich war, waren neben den oben dargestellten vegetativen Parametern die Ergebnisse der Speichelskortisolmessung von Bedeutung.

Erneut fällt im Gesamtkollektiv ein signifikanter Anstieg der Kortisolkonzentration im Speichel auf ($F(1,77; 108,00)=9,40$; $p<0,001$). Die Maximalwerte treten in beiden Gruppen etwa zehn Minuten nach dem TSST auf (s. Tabelle im Anhang). Dieses Ergebnis weist somit die erfolgreiche Effektivität des Stressors nach.

Die MW der KG liegen, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p=0,053$), so doch konstant über den Mittelwerten der UR.

In Abbildung 10 erfolgt die graphische Darstellung der Werte beider Gruppen zu den sieben Messzeitpunkten.

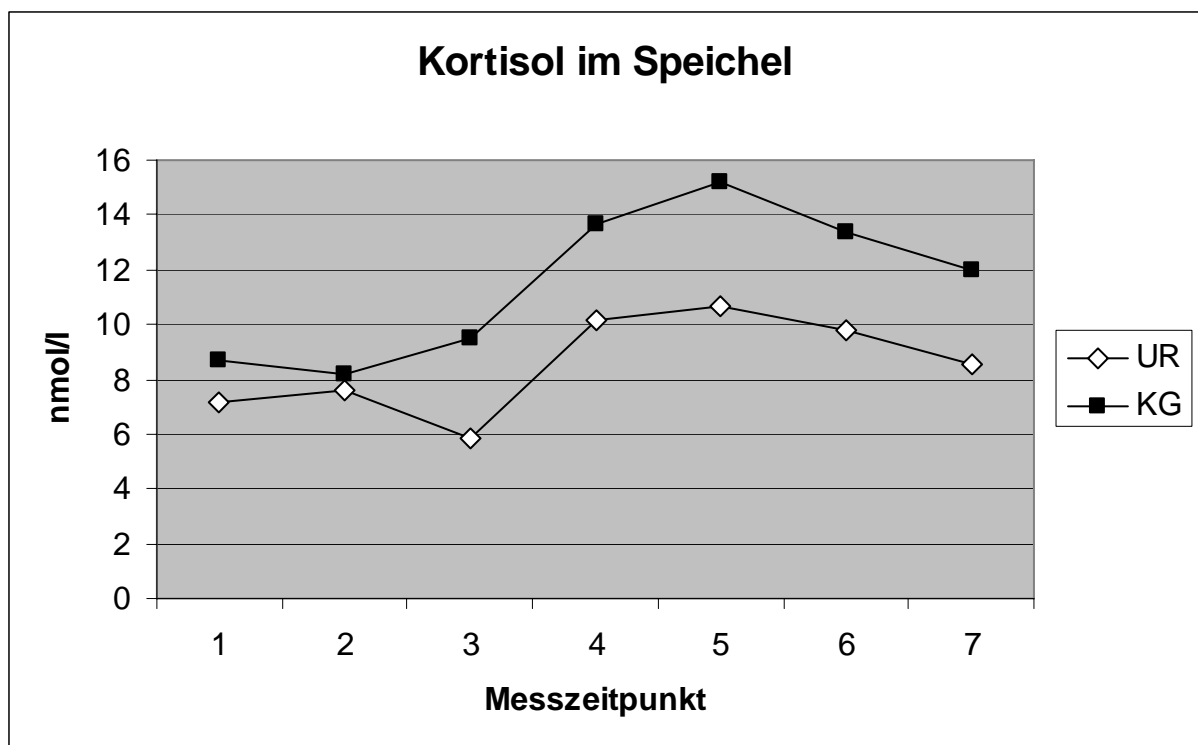


Abbildung 10 Kortisol im Speichel

5.3.4 ECP, Leukozyten und weitere Parameter

Entsprechende Signifikanzen mit einer Veränderung der Werte über die Zeit, jedoch unabhängig von der Gruppe können auch beim Hb, Hkt, Erythrozyten, MCHC, Thrombozyten, Monozyten, Lymphozyten, sIL-2R und Tryptase (s. Tabellen 30-45 im

Anhang) im Sinne einer signifikanten Veränderung in Folge des akuten Stressors nachgewiesen werden. Interessanterweise wurde bei der Auswertung der ECP-Daten eine signifikante Abnahme der Werte über die Zeit unabhängig von der Gruppe gefunden (s. Tabelle 15). Auffällig sind hierbei die durchschnittlich höheren Ausgangswerte in der Gruppe der Urtikariapatienten, bei jedoch insgesamt großer Streubreite. Einzig die Messung der Leukozyten, die ebenfalls eine signifikante Veränderung über die Zeit aufweisen, erbringt einen signifikanten Interaktionseffekt der Gruppen. In der Gruppe der Kontrollpersonen ließ sich eine verstärkte Zunahme der Leukozytenzahl kurz nach dem Stressexperiment mit anschließender Rückkehr des Wertes auf Ausgangsniveau 30 Minuten später beobachten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Gruppen liegt jedoch nicht vor. In Tabelle 15 finden sich zusammengefasst die Mittelwerte der Parameter ECP und Leukozytenkonzentration zu den drei Messzeitpunkten.

Tabelle 15 ECP und Leukozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
ECP		
2	19,87 (33,91)	9,16 (8,49)
4	16,69 (28,51)	8,38 (6,24)
7	9,35 (11,59)	5,63 (4,01)
<i>Haupteffekt Zeit (Z)</i>		$F(1,11; 65,51)=9,15; p<0,01)$
Leukozyten		
2	7,44 (2,00)	7,22 (1,79)
4	7,97 (2,11)	8,10 (2,08)
7	7,57 (2,05)	7,21 (1,89)
<i>Haupteffekt Zeit (Z)</i>		$F(2,00; 131,87=40,99; p<0,001)$
<i>Interaktion (Z*G)</i>		$F(2,00; 131,87=3,79; p<0,05)$

Zur besseren Veranschaulichung werden die Ergebnisse der Parameter ECP und die Leukozytenkonzentration in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

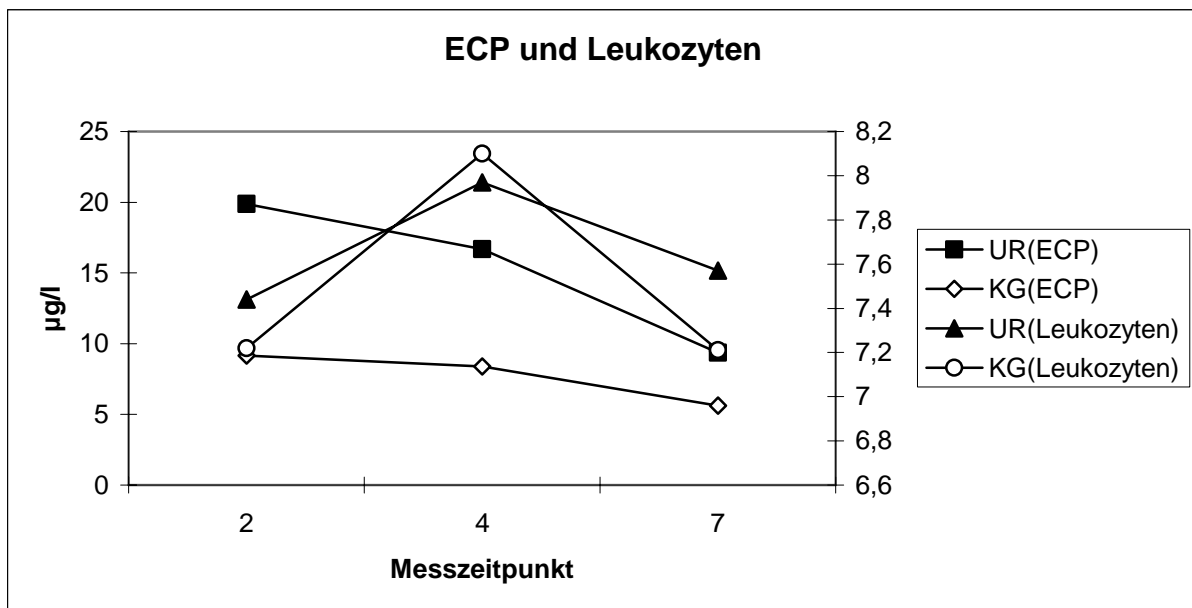


Abbildung 11 ECP- und Leukozyten-Entwicklung im Versuchsverlauf

5.4 Differentielle Betrachtungen der Parameter zum ersten Messzeitpunkt und des Schweregrades am Untersuchungstag in der Gruppe der Urtikariapatienten

Im folgenden Abschnitt wird die UR anhand der Angaben im Fragebogen zur Urtikariaanamnese in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Anschließend erfolgt eine genaue Betrachtung der untersuchten Parameter und des Schweregrades zum Messzeitpunkt eins bzw. zwei am UT der jeweiligen Untergruppe. Von Interesse sind dabei die Rubriken der Häufigkeit der Urtikariasymptomatik, der Quaddelgröße, der Symptomdauer und einer eventuellen Besserungstendenz im Urlaub.

5.4.1 Vergleich der untersuchten Parameter in Abhängigkeit der Auftretenshäufigkeit der Urtikariasymptomatik

Die UR lässt sich aufgrund ihrer Angaben im Anamnesefragebogen zur Frage nach der Häufigkeit der Urtikariasymptomatik in die Untergruppen mit mehrfach monatlich bzw. selteneren, mehrfach wöchentlichen und mit täglichen Beschwerden einteilen. Die Daten dieser Auswertung finden sich nachfolgend in Tabelle 16.

Tabelle 16 Parameter zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die Häufigkeit der Quaddelbildung

Parameter/ Messzeitpunkt	Mehrfach monatl./ seltener MW (SD)	N	Mehrfach wöchentl. MW (SD)	N	Täglich MW (SD)	N	ANOVA (MW (SD))	
							df	F
Spannung	3,64 (1,65)	14	4,58 (2,02)	12	3,62 (1,66)	13	2	1,202
Nervosität	3,79 (1,72)	14	4,50 (2,32)	12	3,31 (1,55)	13	2	1,277
Sys	133,14 (18,69)	14	136,27 (17,41)	11	139,17 (12,74)	12	2	0,428
Dia	80,86 (11,31)	14	87,91 (15,14)	11	79,42 (16,46)	12	2	1,161
HF	78,86 (10,87)	14	73,46 (15,51)	11	82,08 (10,72)	12	2	1,418
Befall	31,64 (56,88)	14	45,50 (88,55)	12	16,85 (22,35)	13	2	0,688
Rötung	0,29 (0,47)	14	0,83 (0,94)	12	1,54 (0,97)	13	2	8,035***
Juckreiz	0,71 (0,99)	14	1,00 (1,04)	12	1,31 (1,03)	13	2	1,136
IgE	530,21 (700,19)	14	76,83 (60,77)	12	92,15 (76,94)	13	2	4,946*
ECP	14,60 (9,60)	13	10,08 (6,31)	12	32,48 (54,13)	12	2	1,706
Leukozyten	7,54 (1,77)	13	7,28 (2,07)	12	7,41 (2,39)	12	2	0,050
Erythrozyten	4,64 (0,40)	13	4,58 (0,50)	12	4,89 (0,44)	12	2	1,688
Hb	142,00 (12,11)	13	140,67 (14,92)	12	138,25 (12,64)	12	2	0,255
Hkt	0,43 (0,037)	13	0,42 (0,045)	12	0,43 (0,037)	12	2	0,202
MCV	93,23 (2,83)	13	92,50 (4,74)	12	88,08 (4,36)	12	2	5,845**
MCH	30,61 (1,14)	13	30,77 (1,98)	12	28,36 (2,05)	12	2	7,115**
MCHC	32,84 (0,86)	13	33,25 (1,21)	12	32,15 (1,26)	12	2	2,985
Thrombozyten	248,15 (65,83)	13	308,25 (84,99)	12	319,08 (65,29)	12	2	3,517*
Neutrophile	6,49 (8,17)	13	4,01 (1,50)	12	3,92 (1,66)	11	2	1,026
Eosinophile	0,19 (0,076)	13	0,19 (0,15)	11	0,34 (0,36)	11	2	1,688

Fortsetzung Tabelle 16 Parameter zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die Häufigkeit der Quaddelbildung

Parameter/ Messzeitpunkt	Mehrfach monatl./ seltener MW (SD)	N	Mehrfach wöchentl. MW (SD)	N	Täglich MW (SD)	N	ANOVA (MW (SD))	
							df	F
Basophile	0,049 (0,047)	13	0,036 (0,027)	8	0,041 (0,034)	10	2	0,303
Monozyten	0,67 (0,17)	13	0,48 (0,18)	12	0,64 (0,33)	11	2	2,382
Lymphozyten	2,29 (0,61)	13	2,39(0,71)	12	2,29 (0,81)	11	2	0,076
Kortisol	9,58 (6,73)	11	4,93 (3,06)	11	6,12 (1,51)	12	2	3,498*
ICAM 3	251,02 (63,32)	14	240,91 (48,83)	11	271,09 (102,15)	13	2	0,502
sIL-2R	449,43 (138,41)	14	536,25 (131,69)	12	600,15 (352,68)	13	2	1,442
Tryptase	6,93 (4,20)	14	6,02 (1,52)	12	6,20 (1,88)	13	2	0,379

Wie in Tabelle 16 zu sehen ist, lassen sich sowohl bei den vegetativen Parametern (RR und HF), als auch bei den Werten der Selbsteinschätzungsskala (Anspannung und Nervosität) keine signifikanten Unterschiede der Untergruppen nachweisen.

Anders sehen die Ergebnisse des Vergleiches der Hautsymptomatik der auf die Auftretenshäufigkeit der Urtikariaschübe bezogenen Untergruppen aus. Im direkten Vergleich (s. Abbildung 12) kann ein signifikanter Unterschiede der Urtikariapatienten mit mehrfach monatlich/seltener und der täglich von Quaddeln geplagten Patienten demonstriert werden. Letztere geben eine stärkere Rötung am Untersuchungstag an.

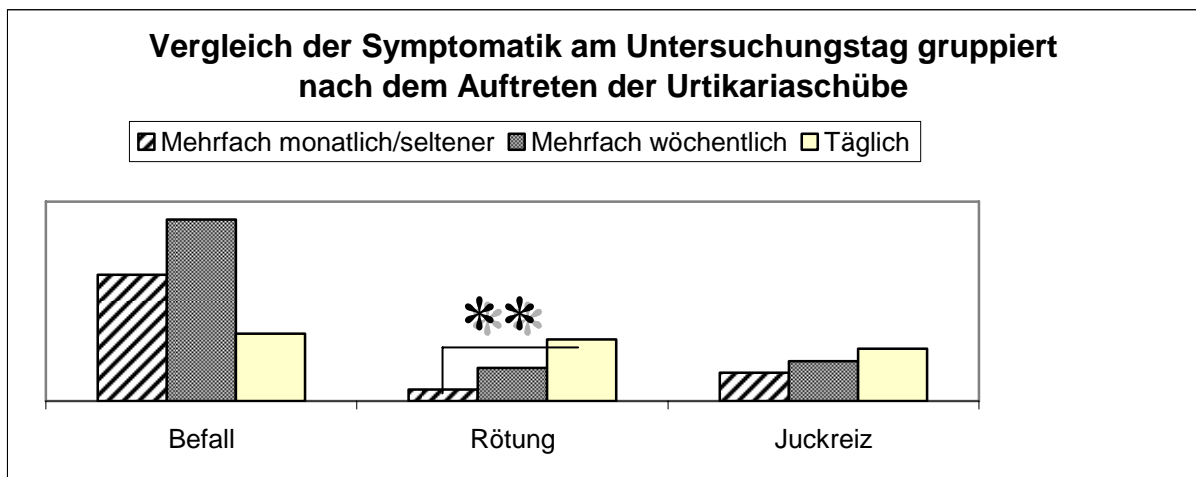


Abbildung 12 Hautsymptomatik (Zur besseren graphischen Darstellung wurden die Werte des Befalls mit 10 dividiert)

Auch unter den Immunparametern fallen beim Kortisol und beim IgE signifikante Unterschiede auf. Patienten mit mehrfach monatlich/selteneren Urtikariaschüben haben deutlich höhere IgE-Werte zum Messzeitpunkt zwei als die anderen Untergruppen. Ebenso sind in dieser Untergruppe die Ausgangskortisolwerte höher. Bei näherer Betrachtung lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen erkennen. Dies könnte an der erheblichen Streuung liegen.

Bei den Blutbildparametern lassen sich nur bei den Parametern MCV, MCH und den Thrombozyten signifikante Unterschiede beobachten. Alle übrigen Parameter weisen keine Unterschiede zwischen den Untergruppen auf.

Nach genauerer Betrachtung kann man im direkten Vergleich der Untergruppen bei den Parametern MCV und MCH signifikante Unterschiede der Untergruppe eins (mehrfach monatlich/seltener) und zwei (mehrfach wöchentlich) gegenüber der Untergruppe drei (täglich) herausfiltern. Hinsichtlich der Thrombozyten verliert sich die oben beschriebene Signifikanz im direkten Vergleich.

Tabellarisch finden sich die Ergebnisse des Post hoc Tests im Anhang aufgeführt, in Abbildung 13 werden die signifikanten Unterschiede graphisch dargestellt.

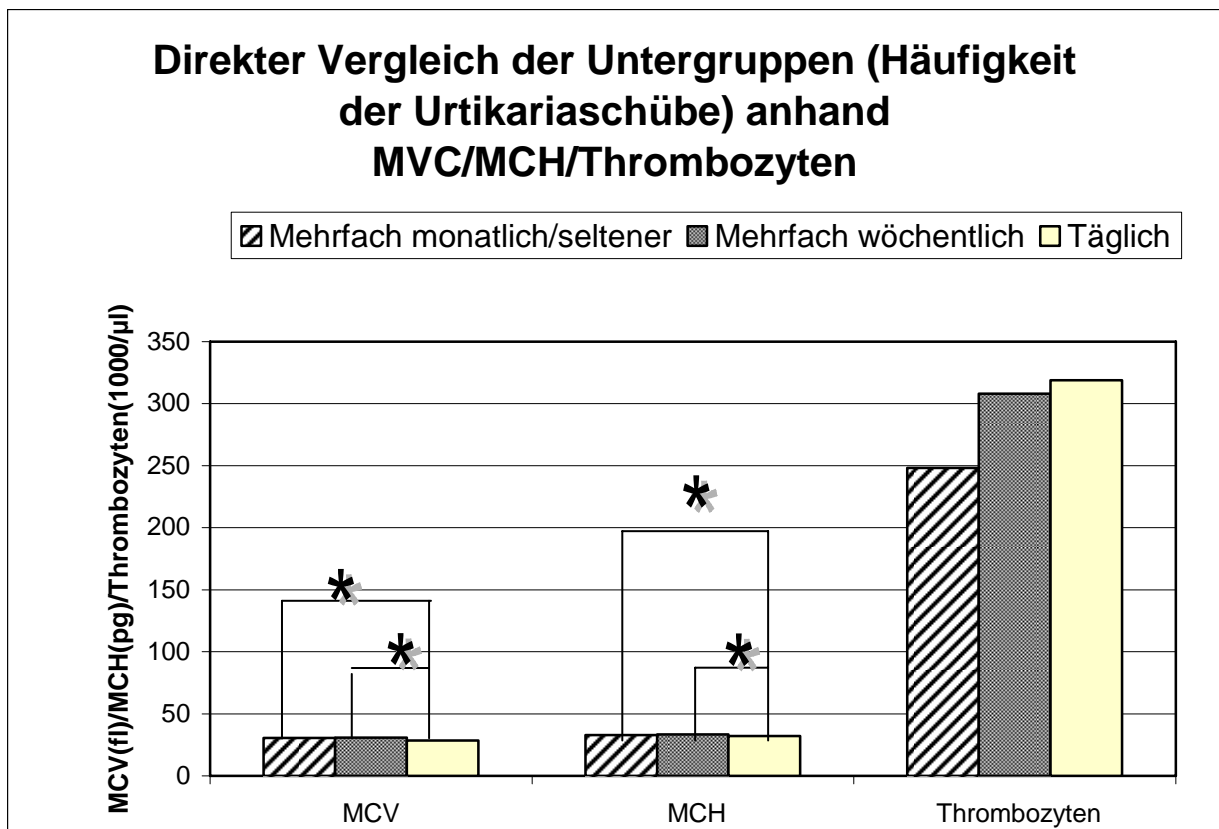


Abbildung 13 MVC, MCH und Thrombozyten zum Messzeitpunkt zwei in Abhängigkeit der Häufigkeit der Urtikariaschübe

5.4.2 Vergleich der Parameter in Abhängigkeit weiterer Merkmale der Urtikariaanamnese

Entsprechend den oben dargestellten Abbildungen werden die zum jeweils ersten Messzeitpunkt gewonnenen Ergebnisse aller Parameter innerhalb weiterer Untergruppen der Urtikariapatienten verglichen (Tabellen 47-50 im Anhang).

In der Rubrik zur Dauer der Urtikariaerkrankung und der Größe der entstehenden Quaddeln wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen. Auffällig war jedoch in der Rubrik Symptombdauer, dass Patienten mit einer Rückbildung der Quaddeln nach mehr als 24 Stunden signifikant höhere ECP-Werte hatten, als Patienten mit einer Rückbildung innerhalb von 24 Stunden.

Bei Betrachtung der Untergruppen zur Frage „Besserung der Erkrankung im Urlaub“ fanden sich zwar nur leicht, jedoch bereits signifikant erhöhte Werte bei den Parametern Erythrozytenzahl, Hb und Hkt in der UR, in der Patientengruppe, die angaben keine Besserung ihrer Beschwerden im Urlaub zu bemerken.

5.5 Unterteilung der Urtikariapatienten nach Häufigkeit der Symptomatik

Anhand der Angaben im Anamnesefragebogen zur Häufigkeit der Quaddelbildung werden die Patienten zur differenzierten Auswertung der Parameter in drei Gruppen eingeordnet. In der Untergruppe mit mehrfach monatlich oder seltener auftretenden Quaddeln befinden sich 13 der teilnehmenden Probanden. Die zweite Untergruppe beinhaltet elf Patienten, die mehrfach wöchentlich eine Quaddelentstehung angaben und zwölf Patienten sind in der Untergruppe mit täglicher Quaddelbildung. Die Untergruppen werden in den folgenden Kapiteln zu den Messzeitpunkten in Abhängigkeit der erhobenen Parameter miteinander verglichen. Untersucht wird hierbei zum einen die Entwicklung der Parameter über die Messzeitpunkte insgesamt und im Vergleich zwischen den Gruppen, zum anderen das Vorliegen eines direkten Unterschiedes zwischen den Gruppen unabhängig von der Zeit.

5.5.1 Vergleich der Untergruppen anhand der erhobenen Parameter

5.5.1.1 Anspannung/Nervosität und Vegetative Parameter

In der folgenden Abbildung finden sich die Angaben der Selbsteinschätzungsskala zu Anspannung und Nervosität der jeweiligen Untergruppe bezogen auf die Häufigkeit der Quaddelbildung.

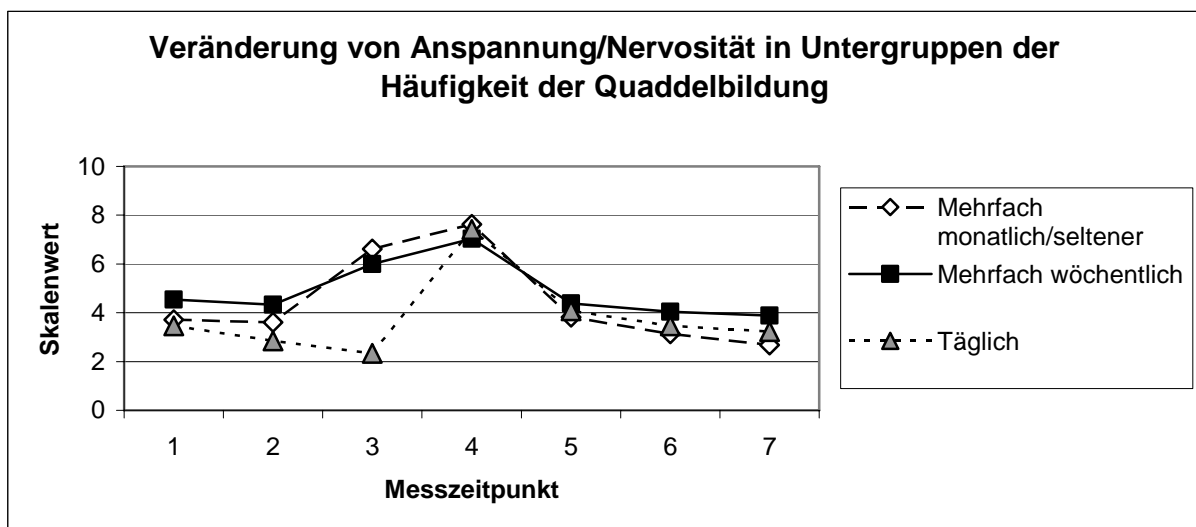


Abbildung 14 Anspannung/Nervosität der Untergruppen zur Häufigkeit der Quaddelbildung

Wie in Abbildung 14 zu sehen, ist in allen Gruppen die Veränderung der Parameter über die sieben Messzeitpunkte signifikant. Das Maximum liegt bei allen Patienten zum Messzeitpunkt vier direkt nach dem Stressexperiment. Zwischen den Untergruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede, ebenso liegt kein Interaktionseffekt vor.

Ähnlich verhält es sich bei den vegetativen Parametern. Wie in Abbildung 15 ersichtlich ist verläuft die Entwicklung der einzelnen Parameter in den Untergruppen gleichsinnig und es lässt sich überall bezüglich der Entwicklung des Gesamtkollektivs eine signifikante Veränderung nachweisen. Interaktionseffekt oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen liegen nicht vor.

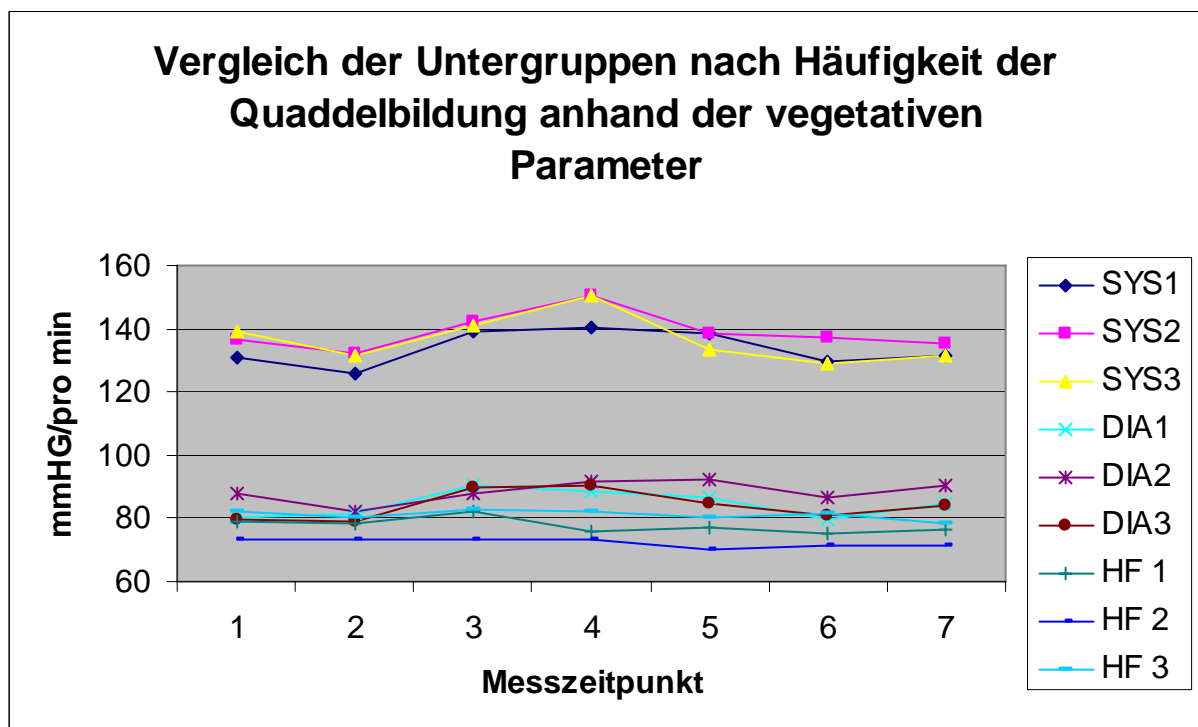


Abbildung 15 Vegetative Parameter der Untergruppen zur Häufigkeit der Quaddelbildung (1= Mehrfach monatlich/seltener, 2= Mehrfach wöchentlich, 3= Täglich)

5.5.1.2 ECP und Tryptase

Sowohl bei dem ECP, als auch bei der Tryptase zeigen sich im Gesamtkollektiv über die Zeit eine signifikante Veränderung der Parameter. In allen Untergruppen sinken die ECP-Werte vom Messzeitpunkt zwei zum Messzeitpunkt sieben ab. In der Gruppen mit mehrfach monatlich/seltener und der Gruppen mit täglicher

Quaddelbildung sogar um mehr als 50%. Interaktionseffekte oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen liegen nicht vor.

Auch bei der Tryptase liegen die Werte zum Messzeitpunkt sieben unter den Ausgangswerten (Messzeitpunkt zwei). Es besteht für das Gesamtkollektiv eine signifikante Veränderung über die Zeit. Während es in der Gruppe mit mehrfach monatlich/seltener mit Quaddeln befallen Patienten kurz nach dem Stressexperiment (Messzeitpunkt vier) zu einem kleinen Anstieg der Tryptase kommt, fallen in den anderen Gruppen die Werte hier bereits leicht ab. Ein Interaktionseffekt sowie ein Gruppenunterschied liegen jedoch nicht vor.

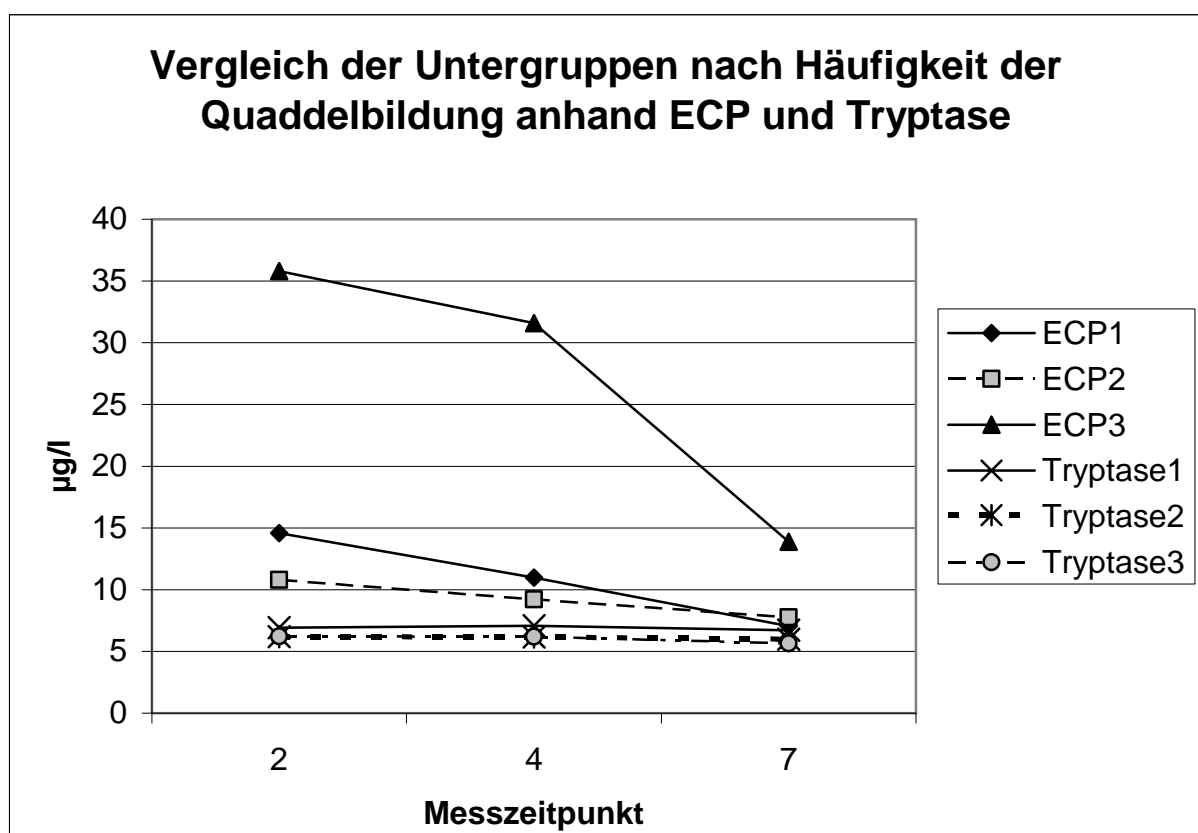


Abbildung 16 ECP und Tryptase in den Untergruppen zur Häufigkeit der Quaddelbildung (1=mehrfach monatliche/seltenere, 2=mehrfach wöchentliche, 3=tägliche Quaddelbildung)

5.5.1.3 Weitere Laborparameter

Einige Parameter des Blutbildes (Leuko-, Thrombo-, Lympho- und Erythrozyten, Hb, Hkt, MCHC, MCV) weisen signifikante Veränderungen im Gesamtkollektiv über die Zeit auf. Dabei werden jedoch außer bei dem Parameter MCV keine Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte zwischen den Gruppen beobachtet.

Zusätzlich zur Veränderung über die Zeit zeigen die Daten des MCV einen signifikanten Gruppenunterschied. Die Werte des MCV in der Gruppe der Patienten mit täglicher Quaddelsymptomatik sind niedriger als bei den anderen Patienten.

Der MCH verändert sich im Gesamtkollektiv nicht über die Zeit und weist keinen Interaktionseffekt auf, jedoch bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen. Auch hier finden sich in der Untergruppe der täglich von Quaddeln betroffenen Patienten niedrigere Werte im Vergleich zu den Werten der anderen Patienten.

Bereits in Kapitel 5.4.1 fiel der signifikante Gruppenunterschied dieser Werte zum ersten Messzeitpunkt auf.

Detaillierte Darstellung der Daten und Ergebnisse weiterer Parameter findet sich in den Tabellen 58-72 im Anhang.

5.6 Unterteilung der Urtikariapatienten nach Befallzunahme

Nach Auswertung der Verlaufsfragebögen zur Erfassung u.a. des Hautbefalls am UT und am FT konnten die Urtikariapatienten in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die erste Gruppe umfasst die Patienten, die am Tag eins nach dem Stressexperiment eine Zunahme des Hautbefalls verzeichneten. Die Patienten der anderen Gruppe gaben keine Befallzunahme der urtikariellen Hautsymptomatik im Vergleich zum UT an. Erneut werden die beiden Gruppen einander gegenübergestellt und bezüglich einiger Merkmale der Urtikariaanamnese und der Parameter miteinander verglichen.

Tabelle 17 Vergleich des Hautzustandes am UT und am FT

	Gruppen	Häufigkeit	MW (SD)
UT	0	23	22,96 (41,86)
	1	15	43,67 (83,22)
FT	0	23	11,26 (24,22)
	1	15	87,07 (119,899)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,00; 36,00)= 7,12*	
Interaktion (Z*G)		F(1,00; 36,00)= 21,50***	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 36)= 4,66*	

(0= keine Befallzunahme, 1= Befallzunahme)

Der signifikante Interaktionseffekt spiegelt in obiger Tabelle natürlich nur die von uns vorgenommene Gruppeneinteilung wieder. Allerdings finden sich auch im Gesamtkollektiv eine signifikante Veränderung über die Zeit und auch die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich der Ausprägung im Hautbefall.

5.6.1 Vergleich der Untergruppen hinsichtlich einiger Merkmale aus dem Anamnesefragebogen

In der folgenden Tabelle werden die beiden Gruppen der Urtikariapatienten hinsichtlich einiger Merkmale aus der Urtikariaanamnese miteinander verglichen. Nur in einer Rubrik lässt sich ein signifikanter Unterschied nachweisen.

Tabelle 18 Urtikariaanamnese und Befallzunahme (Befall 1) bzw. keine Befallzunahme (Befall 0) am Folgetag

	Befall 0	Befall 1
Krankheitsdauer		
1-12 Monate	9	6
13-36 Monate	8	3
>36 Monate	6	6
Gesamt	23	15
Chi-Quadrat(2)= 1,244; nicht signifikant		
Häufigkeit der Quaddelbildung		
Mehrfach monatlich/ seltener	8	5
Mehrfach wöchentlich	6	6
Täglich	9	4
Gesamt	23	15
Chi-Quadrat(2)= 0,974; nicht signifikant		
Dauer der Quaddelsymptomatik		
Bis 24h	17	12
>24h	6	3
Gesamt	23	15
Chi-Quadrat(1)= 0,186; nicht signifikant		
Größe der Quaddeln		
Stecknadelkopf- bis linsengroß	5	8
Größer als linsengroß	18	7
Gesamt	23	15
<i>Chi-Quadrat(1)= 4,027; $p<0,05$</i>		
Besserung im Urlaub		
Ja	5	6
Nein	5	3
Gesamt	10	9
Chi-Quadrat(1)= 0,54; nicht signifikant		

Allein in der Größe der Quaddeln lassen sich die Patienten mit unterschiedlicher Befallzunahme signifikant unterscheiden. In der Gruppe der Patienten, die keine

Befallzunahme am Folgetag aufweisen ist der Anteil der Patienten mit einer Quaddelgröße, die über linsengroß hinausgeht größer als in der Gruppe, die eine Zunahme des Hautbefalls am Folgetag verzeichnen kann.

5.6.2 Vergleich der Untergruppen anhand der erhobenen Parameter

5.6.2.1 Anspannung/Nervosität und Vegetative Parameter

In der folgenden Abbildung werden die Veränderungen der Parameter der Selbsteinschätzungsskala (Anspannung/Nervosität) in beiden Gruppen der Urtikariapatienten während der Untersuchungsablaufes präsentiert.

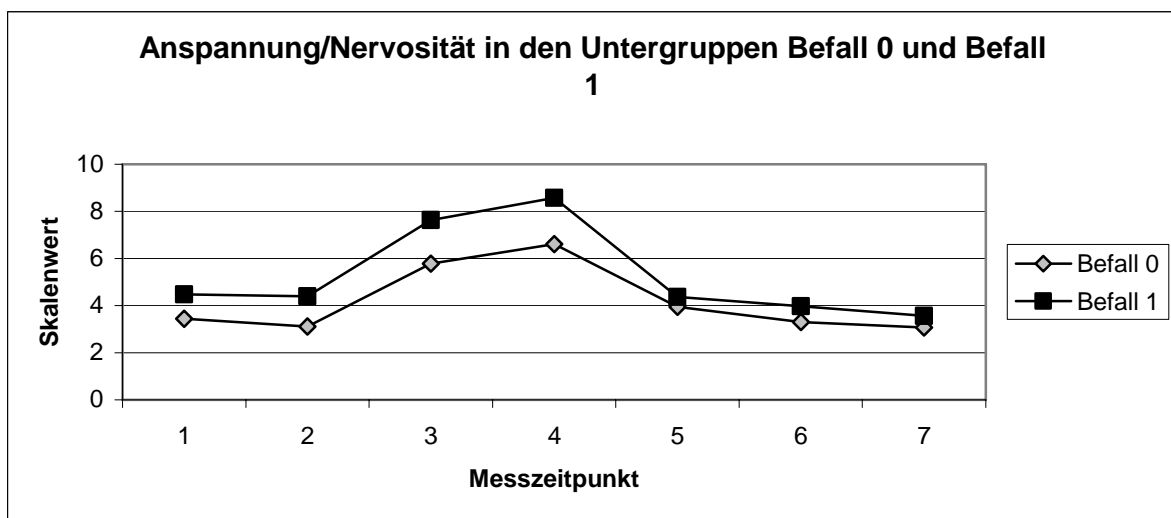


Abbildung 17 Anspannung und Nervosität (Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Es gibt eine signifikante Zunahme der Anspannung und Nervosität während des Versuchverlaufes in beiden Gruppen mit einem Maximum zum Messzeitpunkt vier (direkt nach dem Stressexperiment), wobei die Werte in der Gruppe der Patienten mit Befallzunahme signifikant höher sind. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse findet sich in tabellarisch im Anhang (Tabelle 73).

Auch bei näherer Betrachtung der Verläufe der vegetativen Parameter in den beiden Untergruppen der Urtikariapatienten kann jeweils eine signifikante Veränderung der Parameter im Gesamtkollektiv über die Zeit beobachtet werden. In Abbildung 18 wurde dies für die einzelnen Parameter graphisch abgebildet.

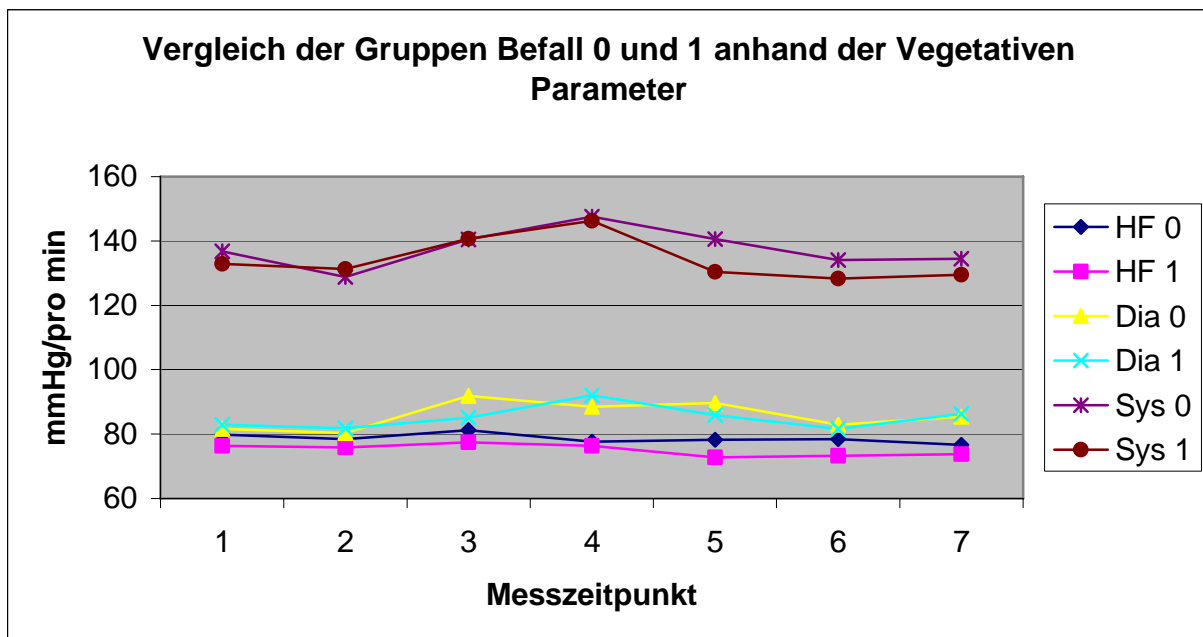


Abbildung 18 Vegetative Parameter der Gruppen Befall 0 (= keine Befallzunahme) und 1 (= Befallzunahme); (HF/Dia/Sys 0= HF/Dia/Sys bei Befall 0, HF/Dia/Sys 1= HF/Dia/Sys bei Befall 1)

Bei allen Parametern ist im Gesamtkollektiv eine Zunahme und anschließendem Abfall der Mittelwerte während des Versuchverlaufes zu verzeichnen. Das Maximum der Pulsfrequenz liegt in beiden Gruppen zum Zeitpunkt drei vor, direkt vor dem Vortrag und der Rechenaufgabe, das Maximum der systolischen Blutdruckwerte wird in beiden Gruppen zum Zeitpunkt vier erreicht, unmittelbar nach dem TSST und das Maximum der diastolischen Werte liegt in Gruppe Befall 0 zum Zeitpunkt drei und in der Gruppe Befall 1 zum Zeitpunkt vier vor. Die Gruppen unterscheiden sich nicht in der Art ihrer Veränderungen, es liegt kein signifikanter Interaktionseffekt vor.

5.6.2.2 ECP und Tryptase

Bei den Parametern ECP und der Tryptase lässt sich im Gesamtkollektiv über die Zeit eine signifikante Veränderung beobachten. Für das ECP ist der Ausgangswert mit 14,81 (Befall 1) und 23,16 (Befall 0) um mehr als 50% höher als der Endwert zum Messzeitpunkt sieben mit 6,95 (Befall 1) und 10,01 (Befall 0). Unabhängig der Gruppen ist diese Abnahme über die drei Messzeitpunkte signifikant. Ebenso verhält es sich mit der Tryptase. Auch hier ist die Veränderung über die Zeit im Kollektiv aller Urtikariapatienten statistisch signifikant. Nach einem kleinen Anstieg der Werte zum Messzeitpunkt vier werden am Ende des UT zum Messzeitpunkt sieben Werte

unterhalb des Ausgangsniveaus gemessen. Sowohl bei der Tryptase, als auch bei dem ECP lassen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede oder Interaktionseffekte zwischen den Gruppen mit oder ohne Befallzunahme nachweisen.

Die Abbildung 19 gibt die Werte ECP und Tryptase für Urkariapatienten mit Befallzunahme und für Patienten ohne Befallzunahme wieder.

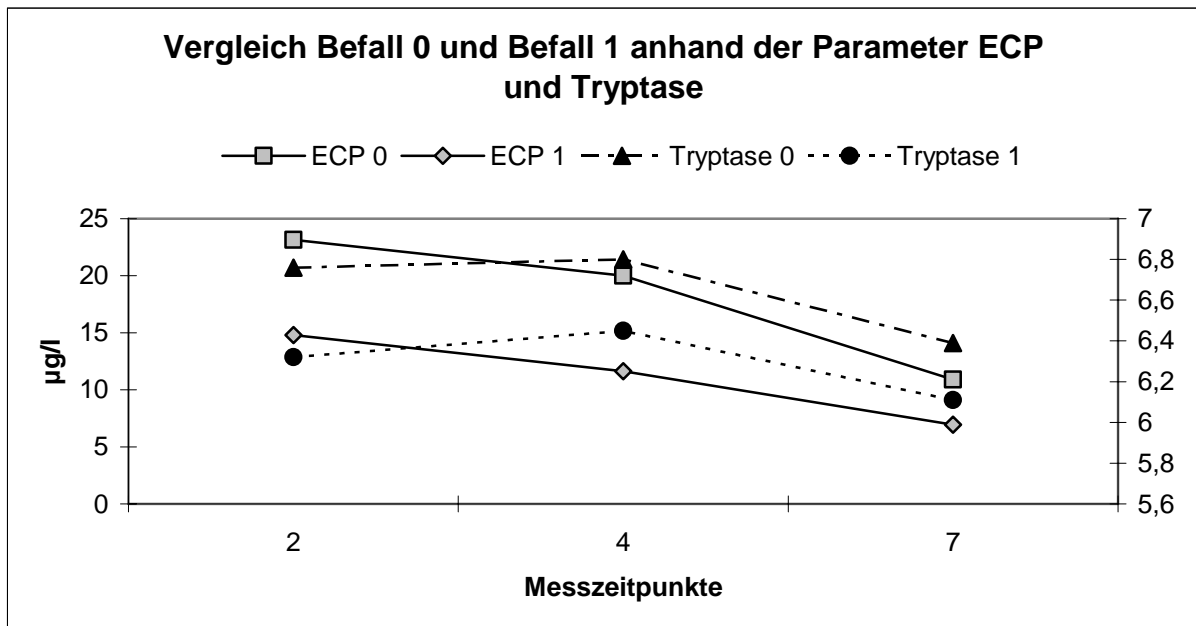


Abbildung 19 Tryptase und ECP der Gruppen Befall 0 und 1 (ECP/Tryptase0= Parameter der Patienten ohne Befallzunahme, ECP/Tryptase1= Parameter der Gruppe mit Befallzunahme)

Beide Parameter zeigen eine signifikante Veränderung über die Zeit unabhängig von der Gruppe. Eine Aufstellung aller Werte findet sich tabellarisch im Anhang (Tabellen 78 und 79).

5.6.2.3 Weitere Laborparameter

Es finden sich bei jedem der in Tabelle 19 aufgeführten Parameter signifikante Veränderungen im Gesamtkollektiv über die Zeit. Dabei werden jedoch keine Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte zwischen den Gruppen beobachtet. Eine signifikante Änderung im Gesamtkollektiv über die Zeit zeigen die Leukozyten auf. Auch die Erythrozytenkonzentrationen sowie die Parameter Hb, Hkt, MCV, MCHC, Thrombozyten und Lymphozyten lassen in beiden Gruppen eine signifikante Veränderung über die Messzeitpunkte erkennen. (Tabellen 80-94 im Anhang).

Tabelle 19 Blutbildparameter der Gruppen Befall 0 (keine Befallzunahme am Folgetag) und 1 (Befallzunahme am Folgetag) über die Messzeitpunkte

Parameter	Messzeitpunkt	MW (SD) bei Befall 0	MW (SD) bei Befall 1
Leukozyten	2	7,80 (2,07)	7,20 (1,70)
	4	8,42 (2,20)	7,62 (1,70)
	7	8,01 (2,11)	7,24 (1,63)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,89; 52,81)= 11,44^{***}$
Erythrozyten	2	4,77 (0,43)	4,64 (0,54)
	4	4,82 (0,45)	4,72 (0,51)
	7	4,71 (0,47)	4,57 (0,49)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,90;53,15)= 15,55^{***}$
Hb	2	142,33 (11,66)	141,08 (15,92)
	4	143,83 (12,52)	142,92 (14,63)
	7	141,00 (11,87)	138,33 (14,90)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,83; 51,09)=18,76^{***}$
Hkt	2	0,44 (3,58E-02)	0,43 (4,80E-02)
	4	0,44 (3,73E-02)	0,43 (4,17E-02)
	7	0,43 (3,94E-02)	0,42 (4,22E-02)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,96; 54,74)=12,99^{***}$
MCV	2	91,33 (4,85)	92,50 (3,78)
	4	90,83 (4,81)	91,58 (3,53)
	7	90,78 (4,78)	91,67 (3,39)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,75; 48,86)=18,29^{***}$
MCHC	2	32,67 (1,24)	32,91 (0,91)
	4	32,98 (1,28)	33,22 (0,94)
	7	33,09 (1,35)	33,14 (0,80)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,86; 52,02)= 9,98^{***}$
Thrombozyten	2	290,50 (70,60)	267,67 (62,00)
	4	288,78 (80,88)	270,00 (63,45)
	7	276,22 (68,05)	252,58 (52,30)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,52; 42,67)=8,09^{**}$
Lymphozyten	2	2,36 (0,78)	2,20 (0,53)
	4	2,77 (0,95)	2,46 (0,66)
	7	2,43 (0,85)	2,25 (0,50)
	Haupteffekt Zeit (Z)		$F(1,87; 52,34)=14,35^{***}$

6 Diskussion

6.1 Betrachtung der Stichprobe

6.1.1 Alter und Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit erreichte das Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 39.08 Jahren in etwa dem in der Literatur vorgegebenen Alterspektrum der Urtikariapatienten zwischen 25 und 50 Jahren (Haas 1995). Jüngere Altersgruppen erkrankten häufiger an der akuten Form der Urtikaria, in unserem Fall entspricht das Patientenkollektiv somit insbesondere dem Altersspektrum der Patienten mit chronischer Urtikaria, mit einem Gipfel zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt (Paul und Greilich 1991).

Bezüglich der Geschlechterverteilung finden sich divergierende Angaben. Jedoch sind sich die Autoren meist einig, dass der Frauenanteil überwiegt. In welchem Maße scheint jedoch vom Kollektiv und der Urtikariaform abhängig zu sein (Haas 1995). Das deutlich zugunsten der Frauen vorliegende Verhältnis von 2:1 in unserer Arbeit lässt sich insbesondere bei der chronisch idiopathischen Form finden (Sabroe und Greaves 1997). Andere Autoren verweisen jedoch in ihren Untersuchungen auf eine eher ausgeglichene Geschlechterverteilung, erwähnen jedoch auch hier bei den nicht-physikalischen Urtikariaformen auf eine leichte Bevorzugung des Frauenanteils (Paul und Greilich 1991).

6.1.2 Schulbildung und Beruf

Hinsichtlich der Schulbildung findet sich ein signifikant größerer Anteil an Abiturienten im Kollektiv der Kontrollgruppe. Dies lässt sich durch die Rekrutierung der Kontrollpersonen über Aushänge und Anzeigen in einer Universitätsstadt erklären. In der Art der Beschäftigung hingegen lassen sich beide Kollektiv mit einander vergleichen. In der Literatur finden sich hierzu nur wenige Angaben. Fasst man die Studierenden in die Gruppe der Arbeitstätigen zusammen entspricht unser Kollektiv dem in einer Untersuchung von Haas und Mitarbeitern von etwa 85% (Haas 1995).

6.1.3 Konsum von Genussmitteln

In der Rubrik des Konsums von Genussmitteln findet sich bezüglich der Rauchgewohnheiten ein signifikanter Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv

und der Gruppe der Kontrollpersonen. So gibt es fast dreimal mehr Raucher unter den Urtikariapatienten und circa doppelt so viele Nichtraucher in der KG.

In der gängigen Literatur gibt es hierzu keinerlei Daten, so dass ein Erklärungsversuch die bereits angesprochenen Unterschiede in der schulischen Bildung mit entsprechendem sozialem Status sein könnte. Nicht auszuschließen ist jedoch auch eine Besonderheit unseres Kollektivs mit einem hohen Anteil an Medizinstudenten innerhalb der KG, denen ein entsprechendes Gesundheitsverhalten unterstellt werden kann. Ob sich hinter dem Suchtverhalten der Urtikariapatienten ein grundlegender Unterschied in den Copingmechanismen auf Belastungen verstecken könnte war nicht Gegenstand dieser Arbeit und kann hier nicht geklärt werden.

In den weiteren Kategorien des Genussmittelkonsums (Alkohol und Koffein) sind die Kollektive der hautgesunden Probanden und der Urtikariapatienten vergleichbar.

6.2 Betrachtung des Patientenkollektives

6.2.1 Krankheitsdauer und Krankheitsanamnese

In der Rubrik der Krankheitsdauer werden die Patienten in drei Kategorien eingeteilt. Zwischen den Kategorien verteilen sich die Urtikariapatienten relativ gleichmäßig. Auffällig ist jedoch die große Bandbreite der angegebenen Krankheitsdauer. Einer Krankheitsdauer von zwei Monaten als kürzeste steht eine Dauer von 300 Monaten gegenüber. Dadurch erklärt sich die große Streubreite. In der Literatur finden sich Angaben, dass etwa 50% der Fälle mit chronischer Urtikaria sich innerhalb eines Jahres und 25% zwischen ein bis zwei Jahren verbessern, etwa 25% der Patienten leiden länger als zwei Jahre unter der Erkrankung (Leznoff 1998). Weitere Untersuchungen sprechen von einer Spontanheilung der chronischen Urtikaria bei 30-55% der Fälle innerhalb von fünf Jahren (Kozel und Sabroe 2004).

Eine weitere Rubrik in der Anamneseerhebung der Urtikariapatienten war die Frage nach der Häufigkeit der Quaddelbildung. Auch hier könne drei Kategorien gebildet werden. Erneut verteilen sich die Urtikariapatienten relativ gleichmäßig in die Kategorien mit täglicher, mehrfach wöchentlicher oder mehrfach monatlicher und seltenerer Symptomatik. Hier scheint die anfänglich vorgestellte Unterteilung der chronischen Urtikariaformen in eine chronisch rezidivierende (mehrfach wöchentliche

Symptomatik) und eine chronisch kontinuierliche (tägliche Quaddelbildung) Formen zum tragen zu kommen (Henz 1996a). Auch lassen sich natürlich die physikalischen Formen nach Vermeidung der auslösenden Ursache in ihrer Frequenz beeinflussen. Die Angaben zur Dauer des einzelnen Quaddelschubes entsprechen den in der Literatur aufgeführten Zeiten. Mehrheitlich bildeten sich auch in unserem Kollektiv die Quaddeln innerhalb von 24 Stunden zurück (Burrall, Halpern et al. 1990; Grattan, Powell et al. 2001; Greaves 2002). Interessant wäre eine noch detaillierte Unterteilung der Dauer der Quaddelsymptomatik gewesen, da für einige physikalische Urtikariaformen (z.B. Kälteurtikaria, cholinerge Urtikaria, Lichurtikaria) die Quaddeldauer mit etwa 30 Minuten bis zu zwei Stunden angegeben wird und die Quaddeln bei der nicht-physikalischen chronischen Form zwischen vier bis 36 Stunden bestehen sollen (Kaplan 2002). Dadurch wäre eine genauere Unterteilung des Patientenkollektivs möglich gewesen. Bei den übrigen neun Patienten unseres Kollektivs, die eine Quaddeldauer bis bzw. über 72 Stunden angeben, müsste bereits an eine Urtikaria-Vaskulitis oder differentialdiagnostisch auch an eine verzögerte Druckurtikaria gedacht werden (Greaves 2002).

Auch hinsichtlich der Größe der Quaddeln, die Mehrheitlich mit über linsengroß angegeben werden und die Tatsache das nur in 7,7% der Patienten unseres Kollektivs eine Bevorzugung bestimmter Körperstellen zu finden ist, stimmt mit den Angaben mehrerer Autoren überein (Burrall, Halpern et al. 1990; Henz 1996a; Leznoff 1998). Die Patienten, die zusätzlich zur Quaddelsymptomatik auch eine Schwellung der Augenlider oder im Mund-Rachenraum im Sinne eines Angioödems angeben lassen sich aufgrund von mehrfach Nennungen nicht prozentual festlegen, insgesamt kann jedoch von Werten zwischen 40-80% ausgegangen werden. Dies entspricht weitgehend den in der Literatur angegebenen Daten von etwa 50% bei Patienten mit chronischer Urtikaria (Burrall, Halpern et al. 1990; Leznoff 1998).

6.2.2 Arztbesuche und Therapien

Wie zu erwarten besteht auch in unserem Patientenkollektiv die häufigste Behandlung in der Einnahme von Antihistaminika (Haas 1995; Grattan, Powell et al. 2001). An zweiter Stelle der angewendeten Therapieformen liegt die Einnahme von systemischen Kortikosteroiden. Auch hier stimmt unser Patientenkollektiv mit der Literatur überein. So wird die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden vorwiegend als zeitlich begrenzte Therapie bei Patienten, die keinen oder nicht

ausreichenden Effekt durch die antihistaminische Pharmakotherapie verspüren, eingesetzt (Grattan, Sabroe et al. 2002). Bezüglich der Häufigkeit der anderen Therapieformen, die relativ ausgeglichen allesamt selten von unseren Patienten angewendet werden, gibt es in der gängigen Literatur wenige Angaben. Auch werden diese wie z.B. die UV-Therapie, kontrovers diskutiert (Grattan, Powell et al. 2001). Diese anderweitigen Therapien (UV-Therapie, Homöopathie, Psychotherapie) können auch ein Grund für die variierende Anzahl der Arztbesuche sein. Meist erfolgt die Behandlung der Urtikaria ambulant und die Patienten sind in dermatologischen Ambulanzen nur einmal vorstellig. Es wird davon ausgegangen, dass die Weiterbehandlung über den Hausarzt erfolgt (Haas 1995).

Am Untersuchungstag geben neun Patienten an, keine Therapie angewendet zu haben. Entspannungsverfahren, Psychotherapie, Externa und Diäten wurden von jeweils zwei Patienten wie gewohnt eingesetzt. Gegen unsere Instruktionen nahm jeweils ein Patient am Untersuchungstag ein orales Antihistaminikum und ein systemisches Kortikosteroid ein.

Die Angaben unserer Patienten zur Hautpflege erfolgten nur von 51,3%. Davon verneinen wiederum 40% eine spezielle Hautpflege. Das ist auf das schubartige Auftreten der Quaddeln und der vollständigen Rückbildung der Symptomatik meist innerhalb von 24 Stunden (s. 6.2.1) zurückzuführen.

6.2.3 Krankheitsauslöser und Lebensqualität

Gefragt wurde, welche der genannten Parameter nach Einschätzung der Patienten einen auslösenden Anteil an der Urtikaria haben kann. Eine genetische Veranlagung halten 50% der Befragten für nicht relevant, 31,6% für kaum zutreffend. Dagegen werden psychische und Umweltfaktoren zu fast gleichen Anteilen (30%) als ziemlich zutreffend eingeschätzt. In der Literatur werden bei ca. 24-51% Urtikariapatienten psychische Faktoren als verschlechternde Komponente angesehen. Bei 11,5% wird Stress als Hauptursache vermutet (Henz und Zuberbier 1996). Hinsichtlich der Beeinflussung der Lebensqualität der Urtikariapatienten gaben 14 unserer Patienten an *stark - sehr stark* beeinträchtigt zu sein. Nur zwei fühlen sich *gar nicht* beeinträchtigt.

6.2.4 Schweregrad und Symptomatik am Untersuchungstag

Die Erfassung des Schweregrades der Urtikariaerkrankung erfolgt anhand der Ausprägung des Hautbefalls. Sechs Patienten haben am Untersuchungstag keine Hautsymptomatik und zehn Patienten eine leichte Symptomatik. Nur zwei Patienten geben einen starken Hautbefall an, der etwa 20% der Hautoberfläche ausmacht. Passend zu der großen Zahl an Patienten, die keinen Hautbefall angeben, finden sich auch bei der Befragung der Begleitsymptomatik 16 beziehungsweise 17 Patienten, die keine Rötung und keinen Juckreiz verspüren. Und 13 Patienten, die nur eine leichte Rötung beziehungsweise elf Patienten mit geringem Juckreiz. Nur drei Patienten geben eine schwere Rötung und vier einen starken Juckreiz an. Gesicht und Extremitäten sind am häufigsten befallen.

Wie zu erwarten finden sich Korrelationen zwischen Juckreiz und Rötung und zwischen Befall und Juckreiz. So ist die Entstehung einer Quaddel fast immer von intensivem Juckreiz begleitet. Zu Beginn der Symptomatik findet sich ein zartes Erythem, welches auch nach Rückbildung des Ödems noch bestehen kann. Somit kann die Rötung zu Beginn und nach Abklingen des Hautbefalls auftreten (Henz 1996a). Hinsichtlich der Quaddelsymptomatik müsste man von einer Koexistenz von Rötung und Befall ausgehen. Umso erstaunlicher ist die fehlende Korrelation von Rötung und Befall. Vermutlich wurde seitens der Probanden hier eine Trennung der Hautrötung zu Beginn und bei bestehendem Quaddelschub vorgenommen und getrennt bewertet. Dies würde die fehlende Korrelation zwischen Befall und Rötung und die nachgewiesene Korrelation von Juckreiz und Rötung erklären.

Weitere Korrelationen sind zwischen Hautzustand, Begleitsymptomatik und einiger immunologischer und Blutbildparameter zum Messzeitpunkt zwei zu finden. Plausibel ist eine Korrelation zwischen einem erhöhten ECP und einem vorhanden sein von Juckreiz und Rötung, als serologischem Nachweis der Aktivierung der eosinophilen Granulozyten und passender klinischer Symptomatik (Juhlin und Venge 1991; Kapp 1993; Kim, Park et al. 1997). Ebenso ist hinsichtlich des pathogenetischen Zusammenhanges der Histaminfreisetzung eine Korrelation zwischen einer erhöhten Anzahl an eosinophilen Granulozyten und der Rötung und des Juckreizes nicht überraschend (Kapp 1993). Die Korrelation zwischen dem sIL2-R und der Hautrötung kann nur spekulativ beantwortet werden. Der Nachweis von erhöhtem sIL2-R spricht für eine Entzündungsaktivität, die mit der Ausprägung von Rötung gegeben sein kann. Warum es nicht zu einer Korrelation mit Juckreiz und Befall

kommt kann an der bereits angesprochenen Interpretation des Symptoms Rötung durch die Patienten liegen.

Unklar bleiben die Korrelationen zwischen den Blutbildparametern und den Symptomen der Patienten. Ein stärkerer Juckreiz korreliert mit einer niedrigen Anzahl an Erythrozyten, eines erniedrigten Hkt und Hb. Die hohen Parameter MCV und MCH korrelieren mit dem Befall und die Hautrötung mit einem niedrigen MCV. Die hohe Anzahl der Thrombozyten korreliert mit der Hautrötung.

6.3 Betrachtung der Parameter beider Gruppen am Untersuchungstag

6.3.1 Anspannung und Nervosität

Zu jedem der sieben Messzeitpunkte wurde ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der wahrgenommenen Anspannung und Nervosität ausgeteilt. Auf einer Skala von eins bis zehn sollten alle Teilnehmer eintragen, wie angespannt und nervös sie in den vergangenen zehn Minuten waren.

Wie zu erwarten findet sich ein signifikanter Anstieg der MW sowohl bei den Urtikariapatienten, als auch bei den Kontrollpersonen im Zeitverlauf mit einem Maximum unmittelbar im Anschluss an den Stresstest. Somit lässt sich mit dieser Erfassung im Gesamtkollektiv bereits ein Hinweis auf die Effektivität des Stresstestes erkennen.

Bei der differenzierten Betrachtung der Werte in den Gruppen zeigen sich die Urtikariapatienten signifikant nervöser und angespannter ($p < 0,05$) als die hautgesunden Teilnehmer. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Erwartungshaltung der Urtikariapatienten an das Ergebnis der Studie größer war als die der hautgesunden Teilnehmer. So ließ sich bereits in früheren Untersuchungen die Bedeutung der persönlichen Betroffenheit und des persönlichen Interesses sowie die Erwartung möglicher negativer Konsequenzen in einem signifikanten Kortisonanstieg als Antwort auf psychologische Tests nachweisen (Mason 1968). Die subjektive Bewertung eines Stressors und die jeweiligen Voraussetzungen unter denen ein Stressor wahrgenommen wird entscheiden über das wie und ob einer Stressreaktion (Tewes 1996). Entsprechend könnte die subjektive Stressantwort,

wahrgenommen durch erhöhte Anspannung und Nervosität der Urtikariapatienten damit erklärt werden.

6.3.2 Vegetative Parameter

Zu allen sieben Messzeitpunkten wurden die Parameter HF, systolischer und diastolischer RR gemessen. Als bekannte Reaktion auf akuten Stress erfolgt durch Aktivierung des Katecholaminsystems ein Anstieg der HF und der RR-Parameter (Benschop und Schedlowski 1996). Entsprechend den in der Literatur dargestellten Ergebnissen ließen sich auch in unserem Gesamtkollektiv signifikante Veränderungen dieser Parameter im Verlaufe des Untersuchungshergangs nachweisen. So zeigte sowohl die UR, als auch die KG als Reaktion auf den TSST zum Messzeitpunkt vier, also direkt danach, jeweils ein Maximum der Werte. Während die HF zum Messzeitpunkt drei, also nach der Vorbereitungsphase und direkt vor dem Test am höchsten war. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Kirschbaum et. al überein (Kirschbaum, Pirke et al. 1993)

Somit sprechen auch die Ergebnisse der vegetativen Parameter für die Effektivität des TSST und damit für die Wirkung als Stressor in unserer Studie.

6.3.3 Kortisol im Speichel

In Anbetracht der zirkadianen Rhythmik des Kortisolspiegels wurde die Durchführung unseres Experimentes auf den Nachmittag gelegt, um das physiologische Maximum am Morgen zu umgehen und einheitliche, vergleichbare Resultate zu erzielen (Petrides 1997).

Wie bereits in Kapitel 2.1 dargestellt wird als Reaktion auf Stress über die Aktivierung des hypothalamisch-hypophysären Systems verstärkt Kortisol sezerniert. Kortisol eignet sich somit als Marker, ob ein Reiz als Stressor bewertet wurde oder nicht (Kirschbaum und Hellhammer 1994). Als Stressor fungierte in unserem Fall der TSST. Und wie in der Literatur verzeichnet fand sich auch bei unseren Teilnehmern ein signifikanter Anstieg der Kortisolkonzentration im Speichel. Die Maximalwerte lassen sich in beiden Gruppen zum Messzeitpunkt fünf, also etwa zehn Minuten nach dem Stressexperiment nachweisen. Dies entspricht in etwa der zu erwartenden Verzögerung der Kortisolsekretion zehn bis 20 Minuten nach dem Stressereignis (Kirschbaum, Pirke et al. 1993; Tewes 1996).

Die MW der Kontrollpersonen liegen konstant über den Werten der Urtikariapatienten, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,053$).

Im Vergleich der Gruppen der Patienten, die am FT mit einer Befallszunahme reagieren und der Patienten ohne Symptomatik lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Kortisolantwort nachweisen. Dies spricht nicht dafür, dass eine verminderte Kortisolausschüttung durch das Fehlen der antiinflammatorische Wirkung für die Symptomatik am FT verantwortlich sein könnte. Jedoch fehlen hierfür weitere Studien.

Zusammenfassend weisen die in unserem Fall erhobenen Daten die Effektivität des Stresstestes nach und entsprechen den Angaben in der Literatur. Es lassen sich konstant höhere Kortisolwerte in der KG messen, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz. Leider gibt es bisher in der Literatur keine vergleichbaren Untersuchungen, die eine Einordnung unserer Ergebnisse ermöglichen würden.

6.3.4 Weitere Parameter

Zur Darstellung der Effektivität unseres Stressors weisen die entsprechenden Parameter (HF, RR, Kortisol und Anspannung/Nervosität) den zu erwartenden Anstieg auf und lassen somit eine Aussage über die Wirkung des TSST in unserer Studie zu. Interessant ist nun die Betrachtung weiterer Parameter hinsichtlich ihres Verhaltens auf die Stressreaktion. Die Blutentnahme zur Bestimmung der Werte erfolgte zu drei Messzeitpunkten zu Beginn, direkt nach dem TSST und am Ende des UT.

6.3.4.1 ECP

Die Auswertung der Messung des ECP erbringt einen signifikanten Effekt im Gesamtkollektiv über die Zeit. Dies spricht für eine Stressabhängigkeit, wenn auch nicht urtikariaspezifisch, da keine Gruppenunterschieden bzw. Interaktionseffekte nachgewiesen werden. Es fällt jedoch auf, dass die Ausgangswerte der UR deutlich, wenn auch nicht statistisch signifikant über den Werten der Kontrollpersonen liegen (mehr als doppelt so hoch zum Messzeitpunkt zwei und doppelt so hoch zum Messzeitpunkt vier). In beiden Gruppen kommt es über die Zeit zu einer Abnahme der Konzentration.

Entsprechend einer Studie von Kim et.al. kann auch in unserem Fall keine signifikanten Erhöhungen der ECP-Konzentration bei Patienten mit chronischer

Urtikaria gemessen werden (Kim, Park et al. 1997). Juhlin und Venge untersuchten in ihrem Kollektiv nicht nur die Konzentration des ECP und der eosinophilen Granulozyten im Serum, sondern auch in der Haut. Hier findet sich bei 50% der Patienten mit chronischer Urtikaria eine erhöhte ECP-Konzentration im Serum bei normwertiger Konzentration der eosinophilen Granulozyten. Die höchsten Konzentrationen hatten Patienten mit täglicher Quaddelbildung. Dies führte zu der Annahme, dass die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Serum nicht der Anzahl der aktivierten Granulozyten entspricht und dass das ECP von eosinophilen Granulozyten außerhalb des Blutes stammt (Juhlin und Venge 1991).

Die Tatsache, dass das ECP in unserer Arbeit über die drei Messzeitpunkte abfällt kann z.B. an einer stressbedingten chemotaktischen Wirkung verschiedener Zytokine oder des Kortisol liegen, die eine Migration der eosinophilen Granulozyten aus dem Blut in andere Kompartimente bewirkt (Qureshi, Alam et al. 2002). Des Weiteren ist möglicherweise ein stressbedingter Anstieg der ECP-Konzentration durch Degranulation der eosinophilen Granulozyten erst mehrere Stunden nach Stressexposition zu messen. Interessant wäre hier eine erneute Blutentnahme am Abend des Stressexperimentes bzw. am nächsten Morgen.

In einer Untersuchung bei Patienten mit atopischer Dermatitis, hier spielt das ECP als Marker zur Objektivierung der Krankheitsaktivität eine wichtige Rolle, ließen sich in einer experimentell erzeugten Spätphasereaktion eine Migration an Basophilen und Eosinophilen in die Haut innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Allergenexposition beobachten. Nach 24 Stunden waren die meisten Eosinophilen degranuliert und zerstört. Hier ähnelte das Muster der granulären Ablagerung dem der Urtikaria (Kroegel und Kapp 1992).

6.3.4.2 Tryptase

Als Indikator einer Mastzellaktivierung in Blut und Körperflüssigkeiten ist die Tryptase aufgrund ihrer Halbwertszeit von etwa zwei Stunden und ihrer höheren Spezifität und der technisch wesentlich einfacheren Materialgewinnung dem Histamin weit überlegen. Auch in unserer Studie werden die Tryptasekonzentration aus dem Serum zu den drei Messzeitpunkten bestimmt. Sowohl bei den Urtikariapatienten und den hautgesunden Probanden kann ein signifikanter Anstieg der Tryptase als Stress Response gemessen werden. Jedoch findet sich auch hier kein signifikanter Gruppenunterschied.

In der Literatur finden sich bei anaphylaktischen Reaktionen erhöhte Tryptasewerte bereits bis zu 15 Minuten nach Allergenexposition, jedoch bei der Sofortreaktion bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien ließen sich erst nach vier Stunden erhöhte Werte messen. Im Rahmen der Spätreaktionen wurde nur ein Histaminanstieg ohne signifikante Änderung der Tryptasekonzentration beobachtet (Ludolph-Hauser, Rueff et al. 1999). Möglicherweise kann unser Ergebnis als Hinweis auf eine Stressreagibilität der Tryptase hinweisen, auch wenn unsere Studie keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen oder der Stressantwort bei Hautgesunden und Patienten mit Urtikaria nachweisen kann. Gegebenfalls könnten zukünftig bei ähnlichen Untersuchungen weitere Blutentnahme am Abend und am FT des Experimentes sinnvoll sein und entsprechende Unterschiede möglicherweise auch innerhalb der Urtikariagruppe aufweisen. Tryptase lässt sich auch in Biopsaten urtikarieller Hautstellen nachweisen. Zukünftige Untersuchungen könnten durch vergleichende Analyse der Tryptasekonzentrationen im Serum und in Hautbiopsaten zeigen, ob es unter Stress zu einer erhöhten Tryptasekonzentration in der Haut kommt. Caproni und Mitarbeiter fanden heraus, dass es hinsichtlich der Tryptasekonzentration in der Haut keinen Unterschied zwischen symptomatischen und quaddelfreien Hautstellen gibt, was für eine allgemeine Aktivierung des „Immunsystems“ der Haut spricht (Caproni, Volpi et al. 2003).

6.3.4.3 sIL-2R

Die Ergebnisse der sIL-2R Messungen zeigen ebenfalls einen stressreagiblen Anstieg der Konzentration direkt nach dem Stressexperiment und einem anschließenden Rückgang auf Ausgangsniveau. Dieser Effekt findet sich in der Gesamtgruppe und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ein entsprechendes Ergebnis findet sich auch in einer Untersuchung von Psoriasispatienten mit gleichem Untersuchungsaufbau wie in der vorliegenden Studie. Auch hier zeigte sich nur die Stressreagibilität und kein Unterschied zwischen Psoriatikern und Hautgesunden (Niemeier, Klein et al. 2005).

Löslicher IL-2R gilt als Marker für aktivierte T-Lymphozyten, von denen sie exprimiert werden in verschiedenen Immunantworten. In der Literatur finden sich wenige Daten bei Urtikariapatienten. Einige Untersuchungen bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale nach einem akuten Anfall zeigten eine erhöhte Konzentration im Vergleich zu gesunden Probanden, aber auch zu

Urtikariapatienten. Auch ließ sich in diesen Fällen ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Erkrankung und Höhe der Konzentrationen nachweisen (Furue, Sugiyama et al. 1994; Shi, Sun et al. 1999).

Des Weiteren finden sich bereits einige Daten, die einen Anstieg der interzellulären Adhäsionsmoleküle und Interleukinen nach akutem Stress postulieren. So fanden sich in einer Studie zur Abklärung eines erhöhten Arterioskleroserisikos ein stressassoziierter Anstieg der IL-2 Konzentration nach einer psychologischen Stresssituation (freier akademischer Vortrag) (Heinz, Hermann et al. 2003). Auch nach chirurgischen Eingriffen wurden erhöhte sIL-2R Werte gemessen (Murakami, Sakata et al. 2003).

Somit kann auch in unserer Studie eine Stressreagibilität mit einem Anstieg der Konzentration nachgewiesen werden, jedoch lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der UR und hautgesunden Probanden finden. Wie bereits oben erwähnt scheint sIL-2R bei Patienten mit Urtikaria anders als bei der atopischen Dermatitis kein Marker der Krankheitsaktivität zu sein.

6.3.4.4 Differentialblutbild

Einige Parameter des Differentialblutbildes zeigten ebenfalls Veränderungen im Gesamtkollektiv über die Zeit, jedoch meist ohne zusätzlichen Gruppen- oder Interaktionseffekt, was für eine urtikariaunspezifische Stressabhängigkeit sprechen würde. So zeigen die Werte der Erythrozyten einen Anstieg zum Messzeitpunkt vier, direkt nach dem Test mit einer Rückkehr der Werte auf Ausgangsniveau zum Messzeitpunkt sieben, ebenso bei der Hämoglobinkonzentration, hier jedoch mit einem niedrigeren Wert zum Messzeitpunkt sieben im Vergleich zum Ausgangswert. Ähnliche Veränderungen lassen sich auch bei den Parametern Hkt, MCHC, der Monozyten und der Lymphozyten nachweisen. Die Leukozytenanzahl weist ebenfalls einen Anstieg zum Messzeitpunkt vier mit Rückkehr auf Ausgangsniveau auf, jedoch besteht zusätzlich ein signifikanter Interaktionseffekt. So fällt in der Gruppe der Kontrollpersonen bei niedrigerem Ausgangswert ein deutlich höherer Anstieg zum zweiten Messzeitpunkt auf. Möglicherweise besteht hier eine allgemeine Stressreagibilität des Leukozyten, die jedoch bei den Urtikariapatienten durch entsprechende Mediatoren zu einer Migration der Leukozyten in die Haut führt und sich damit nicht in einem vergleichbaren Anstieg im Serum zeigt.

Bereits in früheren Studien zur Auswirkung von psychologischem akutem Stress auf verschiedene Blutbild- und Immunparameter wurden entsprechende Veränderungen beobachtet (Jern, Wadenvik et al. 1989; Qureshi, Alam et al. 2002; Mischler, Fischer et al. 2005). Zum Teil finden sich jedoch auch widersprüchliche Aussagen unter anderem zum Verhalten der Lymphozyten hinsichtlich eines stressabhängigen Anstieges oder Abfalls (Dhabhar, Miller et al. 1995; Goebel und Mills 2000; Qureshi, Alam et al. 2002; Mischler, Fischer et al. 2005). Diskutiert werden als Ursache der Veränderungen nach akutem Stress zum einen eine stressbedingte Hämokonzentration mit Verdrängung von Flüssigkeit aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum, während subchronischer Stress eine Erhöhung des Hb und Hkt über Produktion frischer Erythrozyten und Erhöhung des MCHC bewirkt (Matthews, Caggiula et al. 1995; Maes, Song et al. 1998; Zraggen, Fischer et al. 2005). Des Weiteren scheinen zusätzliche Effekte über zytokinstimulierte Proliferation des hämatopoetischen Systems bzw. die Migration bestimmter Zellen in andere Kompartimente, vermittelt z.B. über Kortikosteroide, eine Rolle zu spielen (Dhabhar, Miller et al. 1995; Qureshi, Alam et al. 2002). Schwierigkeiten ergeben sich jedoch zum Teil in der Vergleichbarkeit der Studienergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Populationen (Tiere, nur Männer oder nur Frauen), unterschiedlicher Zeitpunkte der Blutentnahmen und der Dauer des akuten Stressors von 15-30 Minuten bis zu zwei Stunden.

Keine signifikanten Veränderungen ergeben sich in der Betrachtung der Subpopulationen der Granulozyten. Alle drei Untergruppen zeigen weder signifikante Veränderungen über die Zeit noch zwischen den Gruppen der Urtikariapatienten und der Kontrollpersonen. Dem stehen Daten einer Studie über Auswirkungen eines psychosozialen Stressors wie in unserer Studie (freie Rede, Kopfrechenaufgabe) auf bestimmte Blutbildparameter bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Psoriasis vulgaris und hautgesunder Kontrollpersonen gegenüber. Hier lässt sich ein signifikanter Anstieg an zirkulierender eosinophiler Granulozyten nach akutem Stress (bis 60 Minuten danach) in der Gruppe der Patienten mit atopischer Dermatitis nachweisen. Bei den anderen Teilnehmern trat keine Veränderung auf (Schmid-Ott, Jaeger et al. 2001). In einer entsprechenden Untersuchung mit Patienten, die an einer Atopischen Dermatitis leiden und einer Kontrollgruppe konnten ebenfalls signifikante Veränderungen von Neutrophilen, Basophilen, Mono- und Lymphozyten nach dem TSST in beiden Kollektiven gemessen werden, einzig die Eosinophilen

waren nur bei den Patienten mit atopischer Dermatitis erhöht (Buske-Kirschbaum, Gierens et al. 2002). In einer Studie mit Psoriasispatienten und hautgesunden Kontrollprobanden entsprechend unserem Studiendesign zeigte sich jedoch die zu erwartende Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung und ein signifikanter Gruppenunterschied zu den hautgesunden Kontrollprobanden, eine Stressreagibilität ließ sich jedoch auch in dieser Studie nicht nachweisen (Niemeier, Klein et al. 2005). Andererseits wird der Population der eosinophilen Granulozyten, zusammen mit den Lymphozyten und Monozyten in einigen Arbeiten allerdings gesunder Probanden eine stressabhängige Abnahme der Konzentration, wie oben bereits erwähnt durch Migration in anderes Gewebe, zu geschrieben (Wardlaw 1994; Dhabhar, Miller et al. 1995). In unserem Fall hätte man zumindest einen signifikanten Unterschied zwischen den Urtikariapatienten und den hautgesunden Kontrollpersonen im Ausgangswert erwarten können. Zwar liegen die Werte konstant über den der Kontrollpersonen, jedoch erreichen sie keine statistische Signifikanz. Wie bereits angesprochen, gibt es jedoch bereits Untersuchungen, die bei Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen keine eigentlich zu erwartenden höheren Konzentrationen eosinophiler Granulozyten im Serum nachgewiesen haben. Man vermutet, dass ein Großteil der Granulozyten z.B. in der Haut oder anderen Kompartimenten vorliegt und die im Blut zirkulierende Anzahl nicht die Anzahl der aktivierten Eosinophilen widerspiegelt. Interessant wäre nun in unserem Fall den Vergleich der Urtikariapatienten und hautgesunden Probanden hinsichtlich der Konzentrationen der Eosinophilen in der Haut bzw. ein Vergleich der Urtikariapatienten untereinander, ob sich diesbezüglich Unterschiede bei verschiedenen Schubfrequenzen, Dauer eines Schubes oder des Juckreizes nachweisen lassen (Juhlin und Venge 1991; Kim, Park et al. 1997).

Nicht erklärt mit dem Modell der stressabhängigen Hämokonzentration sind die in unserem Fall vorliegenden Veränderungen der Thrombozyten und des MCV. Im Fall der Thrombozyten zeigt sich eine stressabhängige Abnahme der Konzentration vom Messzeitpunkt zwei bis zum Messzeitpunkt sieben nach etwa einer Stunde in beiden Gruppen, wenn auch kein Gruppenunterschied nachweisbar ist. Das MCV fällt ebenfalls signifikant in beiden Gruppen über die Zeit ab, das Minimum der Konzentration liegt hier jedoch zum Messzeitpunkt vier vor, wenn auch die Werte zum Messzeitpunkt sieben in beiden Gruppen deutlich unter dem Ausgangswert liegen. Dies widerspricht den in der Literatur gemachten Angaben über einen

stressabhängigen Anstieg der Werte (Jern, Wadenvik et al. 1989; Qureshi, Alam et al. 2002). Möglicherweise kommen hier die unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkte zum Tragen. So handelt es sich bei Qureshi et. al. 2002 um einen Ausgangswert Wochen vor dem Stressereignis. Jedoch gibt es auch eine Arbeit zur Hämodynamik, Hämostatik und endothelialer Reaktion als Antwort auf psychologischen und physikalischen Stress bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Hierbei kam es zu einer signifikanten Stressreagibilität der vegetativen Parameter, jedoch zu einem Anstieg der Plasmaviskosität, des Hkt und der Thrombozyten nur in der Gruppe derer mit physikalischem Stress und nicht in der Gruppe mit psychologischem Stress. Hierbei handelt es sich jedoch um eine Studie mit einem sehr selektiven Patientengut (Bacon, Ring et al. 2006).

6.3.4.5 IgE und ICAM 3

Keine signifikanten Veränderungen zeigten sich bei der Messung des IgE. Weder hinsichtlich der Stressreagibilität noch fand sich ein Unterschied zwischen den Gruppen UR und KG. Da die Immunglobuline eher langsam und auf chronischen Stress reagieren, ist das Ergebnis unserer Studie nicht überraschend und stimmt mit ähnlich Untersuchungen bei Urtikariapatienten und Psoriasispatienten überein (Stangier, Kolster et al. 1993; Niemeier, Klein et al. 2005). Auch in einer Langzeituntersuchung an Asthmapatienten konnte letztendlich keine Korrelation zwischen der Angabe von psychischem Stress, Schwere des Stressors und der IgE-Konzentration festgestellt werden (Koh und Hong 1993). Der fehlende signifikante Unterschiede in der Ausgangskonzentration des IgE zwischen der UR und der KG ist nicht hundertprozentig zu klären, jedoch finden sich in der Literatur Hinweise, dass bei der Urtikariapatienten nur 15% einen erhöhten IgE-Titer haben (Henz 1996a).

In der Literatur finden sich für das ICAM-3 nur wenige Ergebnisse in Zusammenhang mit der Urtikaria u./o. Stress. In einigen Untersuchungen, vorwiegend Analysen von Hautbiopsien wurden die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 gemessen. Hier ließen sich bei Urtikariapatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in symptomatischer und asymptomatischen Hautstellen erhöhte Expressionen nachweisen (Haas, Hermes et al. 2001; Caproni, Volpi et al. 2003). Es fanden sich jedoch auch in einer Arbeit von Frezzolini und Mitarbeitern bei Patienten mit physikalischer Urtikaria bereits erhöhte Serumtitern von Adhäsionsmolekülen im

Vergleich zu hautgesunden Kontrollen (Frezzolini, De Pita et al. 2002). Dieses Ergebnis konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Hinsichtlich einer Stressreagibilität des ICAM-3 ließ sich bisher keine vergleichbar Untersuchung an Urtikariapatienten finden. Bei einer unserem Studiendesign entsprechenden Untersuchung an Psoriasispatienten ließ sich eine deutlich signifikant höhere ICAM-3-Konzentration der Psoriatiker gegenüber den Kontrollen feststellen. Aber auch hier fehlte der Nachweis einer Stressreagibilität des Adhäsionsmoleküls sowohl in der Gruppe der Psoriasispatienten, als auch bei den hautgesunden Probanden (Niemeier, Klein et al. 2005).

Möglicherweise könnten zukünftige Studien durch die Analyse von Hautbiopsien unter standardisierten Stressbedingungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Ruhebedingungen eine Reaktivität der Adhäsionsmoleküle aufzeigen.

6.4 Vergleich der Parameter in Abhängigkeit einzelner Merkmale der Urtikariaanamnese zum jeweils ersten Messzeitpunkt

6.4.1 Häufigkeit der Urtikariaschübe

Nach den entsprechenden Angaben in dem Urtikariaanamnesefragebogen lassen sich die Urtikariapatienten in drei Untergruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der Quaddelsymptomatik einteilen. Auffällig sind nun in den Ergebnissen signifikante Unterschiede im Vergleich einiger Parameter zwischen den Untergruppen zum jeweils ersten Messzeitpunkt. So findet sich die Angabe einer stärkeren Rötung der Quaddeln in der Gruppe der Urtikariapatienten, die einen täglichen Quaddelschub angeben. In der Literatur findet sich hierzu keine eindeutige Erklärung, auch gibt es bisher keine Klassifikation der Quaddelsymptomatik (Größe, Häufigkeit, Dauer) in Assoziation zur Genese der Urtikaria. Einzig die Urtikaria-Vaskulitis macht hier eine Ausnahme.

Pathophysiologisch wird die Entstehung des Reflexerythems zum Großteil dem Effekt des Histamins zu geschrieben. Das Histamin bewirkt über die Stimulation der Nervenendigungen eine Freisetzung diverser Mediatoren (z.B. Substanz P) und damit zu einer verstärkten Vasodilatation und einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität und darüber zur Bildung eines Erythems und Ödems (Burrall, Halpern et al. 1990; Sabroe und Greaves 1997). Eine Erklärung der verstärkten Rötung bei Patienten mit

täglicher Symptomatik könnte eine größere Anzahl an Mastzellen bzw. basophiler Granulozyten in der Haut sein und damit eine deutlichere kutane Symptomatik hervorrufen, als bei Patienten mit mehrfach wöchentlicher oder seltenerer Symptomatik. Hierfür wäre eine Hautbiopsie zum quantitativen Vergleich der ubiquitär vorkommenden Mastzellen in nicht betroffener Haut und urtikariellen Läsionen bei Patienten mit unterschiedlichen Schubfrequenzen notwendig.

Juhlin und Venge fanden in ihrer Stichprobe bei Urtikariapatienten mit fast täglicher Quaddelbildung einen signifikant höheren ECP-Level (Juhlin und Venge 1991). Dies ließ sich jedoch in unserer Untersuchung nicht bestätigen.

Des Weiteren zeigen die Gruppe der Patienten mit mehrfach wöchentlicher Urtikariasymptomatik und mehrfach monatlich/selteneren Schüben höhere Werte der Parameter MCV und MCH. Anders als bei den Parametern Kortisol, IgE und Thrombozyten verliert sich diese Signifikanz nicht im direkten Vergleich. Bisher fehlen vergleichbare Untersuchungen, so dass eine Bewertung dieser Ergebnisse schwierig ist. Ein Erklärungsversuch könnte sein, dass die tägliche Quaddelsymptomatik wie ein chronischer Stressor wirkt, der längerfristig über entsprechende Zytokinaktivierung zu einer Stimulation des hämopoetischen Systems und damit zu einem vermehrten Eisenbedarf mit der Folge von hypochromen, mikrozytären Erythrozyten führen könnte (Qureshi, Alam et al. 2002). Aufgrund Fehlen ähnlicher Untersuchungen und Ergebnisse in der Literatur gelingt eine Einordnung und Bewertung dieser Daten aktuell nicht.

6.4.2 Rubrik Symptomdauer und Rubrik Besserung der Symptomatik im Urlaub

Eine weitere Einteilung der Urtikariapatienten erfolgt nach der Angabe hinsichtlich der Symptomdauer. Hier werden zwei Untergruppen gebildet. In der einen Gruppe bilden sich die Quaddeln innerhalb von 24 Stunden zurück, in der anderen erst nach mehr als 24 Stunden. In der Gruppe mit Rückbildung nach mehr als 24 Stunden liegen zum Messzeitpunkt zwei signifikant höhere ECP Wert vor.

Interessant wäre nun zu wissen, ob in den 24 Stunden vor dem UT eine Symptomatik vorlag und sich die ECP Werte darauf beziehen lassen könnten, da dies auf eine zurückliegende Degranulation der eosinophilen Granulozyten hinweisen könnte. Des Weiteren gibt es bereits Hinweise, dass bei länger anhaltenden Quaddeln chemotaktische Mediatoren der Mastzelle für das regelmäßig Auftreten

entzündlicher Infiltrate verantwortlich sein könnten und damit eine erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten in der Haut vorliegen und degranulieren könnten (Henz 1996a). Dabei ist eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten im Serum selbst nicht zwingend erforderlich, da sich nur eine Minderheit im Blut befindet (Juhlin und Venge 1991). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Quantität des Serum ECP bei Urtikariapatienten. So finden sich sowohl erhöhte ECP-Serumspiegel bei Patienten mit chronischer Urtikaria (Juhlin und Venge 1991), als auch Untersuchungen ohne signifikante Erhöhung des ECP-Serumspiegels bei Patienten mit chronischer Urtikaria (Kim, Park et al. 1997).

Wieder lassen sich signifikante Unterschiede einiger Blutbildparameter (Erythrozyten, Hb, Hkt) nachweisen. Und zwar liegen die Werte der Parameter in der Gruppe der Urtikariapatienten, die keine Besserung ihrer Beschwerden im Urlaub angaben signifikant über den Werten der Urtikariapatienten, die eine Besserung im Urlaub bemerken. Auch hier ist eine pathophysiologische und pathogenetische Einordnung auch mangels vergleichbarer Ergebnisse nicht möglich.

6.5 Vergleichende Betrachtung einiger Parameter der Untergruppen zur Häufigkeit der Urtikariasymptomatik

6.5.1 Anpassung/Nervosität und vegetative Parameter

Hier zeigt sich wie zu erwarten eine signifikante Veränderung der Parameter während der Messreihe, als Zeichen der Reagibilität auf den Stressor, jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte. Somit scheint die Häufigkeit der Urtikariasymptomatik keinen Unterschied in der Reagibilität auf das Stressexperiment und die subjektive Selbsteinschätzung während der Testteilnahme zu machen. Es bleibt bei einem Zeiteffekt des Gesamtkollektivs.

6.5.2 ECP und Tryptase

In der differenzierten Betrachtung des Parameters ECP fällt weiterhin im Gesamtkollektiv der Urtikariapatienten eine Abnahme des Levels über die Messzeitpunkte auf. Auch hier fehlen signifikante Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekt der Patienten mit unterschiedlicher Häufigkeit der Urtikariasymptomatik. Jedoch ist auffällig, dass in der Untergruppe der Patienten mit

täglicher Quaddelbildung der Ausgangswert des ECP-Spiegels deutlich über dem der anderen Gruppen liegt und um fast 50% abfällt, wenn auch ohne Signifikanz. Dies könnte für eine schnellere Migration der eosinophilen Granulozyten aus dem Kompartiment Blut in andere Gewebe und somit abnehmende ECP-Konzentration im Serum sprechen (Juhlin und Venge 1991; Henz 1996a; Qureshi, Alam et al. 2002). Auch bei Betrachtung der Tryptasewerte fällt ein Zeiteffekt im Gesamtkollektiv während der Messreihe auf, die Ausgangswerte liegen in allen Gruppen über den Werten am Ende der Messungen, jedoch bleiben auch hier Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte aus. Somit scheint nach unseren Ergebnissen die Schubfrequenz keinen Effekt auf die Stressreagibilität der Parameter ECP und Tryptase auswirken zu können.

6.5.3 Weitere Laborparameter

Entsprechend den Ergebnissen der Parameter ECP und Tryptase finden sich bei einigen Parametern des Differentialblutbildes signifikante Effekte über die Zeit ohne relevante Gruppenunterschiede oder Interaktionseffekte (Leuko-, Erythrozyten, Hb, Hkt, MCHC, Thrombozyten, Lymphozyten). Auch hier scheint die jeweilige Schubfrequenzen keine Unterscheidung der Stressreagibilität unseres Stressors zu bedingen.

Einzig der Parameter MCV weist sowohl einen signifikanten Effekt über die Zeit auf, als auch einen signifikanten Gruppenunterschied. Die Werte der Gruppe mit täglicher Quaddelbildung liegen deutlich unter den Ausgangswerten der anderen Patienten und weisen die gleiche abnehmende Entwicklung über die Zeit auf. Interessant ist der Parameter MCH, hier lässt sich nur ein Gruppenunterschied aufdecken, jedoch ohne signifikante Veränderung über die Messzeit. Passend zu den Ergebnissen des Parameters MCV finden sich auch hier signifikant niedrigere Spiegel in der Gruppe der Patienten mit täglicher Quaddelbildung. Wie sich allerdings dieser hypochrome, mikrozytäre Befund pathophysiologisch durch die tägliche Urtikariasymptomatik deuten lässt ist noch unklar. Möglicherweise könnte es sich um eine entsprechende Eisenumverteilung bzw. Mangel wie bei chronischen Erkrankungen handeln. Durch die tägliche Urtikariasymptomatik könnte auch ein chronischer Stress vorliegen, der über entsprechende Zytokinaktivierung zu einer Stimulation des hämopoetischen Systems und damit zu einem vermehrten Eisenbedarf mit der Folge von

hypochromen, mikrozytären Erythrozyten führen könnte (Qureshi, Alam et al. 2002). Vergleichbare Ergebnisse bei Urtikariapatienten fehlen jedoch in der Literatur.

6.6 Symptomatik der Urtikariapatienten am Folgetag und vergleichende Betrachtung anhand der Merkmale des Anamnesebogens und weiterer Parameter

6.6.1 Merkmale des Urtikariaanamnesebogens

Nach Einteilung der Urtikariapatienten anhand der Zunahme des Befalls am FT entstehen zwei Gruppen. Eine Gruppe mit 15 Patienten gibt eine Zunahme des Befalls am FT nach dem Stressexperiment an, die andere Gruppe mit 23 Patienten, nicht.

Nach genauer Betrachtung der Untergruppen hinsichtlich diverser Rubriken aus dem Anamnesefragebogen bestehen bei der Krankheitsdauer, der Symptombdauer, der Häufigkeit der Quaddelbildung und der Frage, ob es eine Besserung der Beschwerden im Urlaub gibt oder nicht keine signifikanten Unterschiede. Somit lassen sich keine Rückschlüsse aus den getroffenen Angaben machen, ob es nach dem Stressor zu einem Urtikariabefall kommt oder nicht. Also ob man anhand der Angaben im Anamnesefragebogen stress-responder herausfiltern könnte. Jedoch ist auffällig, dass in beiden Gruppen, sowohl mit oder ohne Befallszunahme bei den Angaben zur Symptombdauer der Großteil der Patienten einen Zeitraum von maximal 24 Stunden angibt. Leider wurde in unserer Arbeit nicht erfragt, ob es bereits einige Stunden nach dem Stressexperiment, also noch am selben Abend zu einer Urtikariaentwicklung gekommen ist. Dann wäre der Befall am FT in den meisten Fällen nicht mehr vorhanden. Interessant ist auch, dass sich kein signifikanter Unterschied in der Rubrik der Häufigkeit der Quaddelsymptomatik finden lässt. Somit lässt sich die Befallszunahme am FT nicht alleine auf einen täglichen Urtikariaschub zurückführen, sondern in Assoziation zu unserem Stressexperiment sehen.

Die einzige signifikante Veränderung findet sich in der Rubrik zur Quaddelgröße. Bei den Patienten, die am FT **keine** Befallszunahme bemerken, ist der Anteil der Patienten, die eine durchschnittliche Quaddelgröße über linsengroß angeben, signifikant größer.

6.6.2 Anspannung/Nervosität und vegetative Parameter

Nach Einteilung der Urtikariapatienten in die Gruppen mit und ohne Befallzunahme am Folgetag wurden die Angaben zur Selbsteinschätzung während des Untersuchungsablaufes einander gegenüber gestellt. Hier zeigt sich neben dem zu erwartenden Zeiteffekt des Gesamtkollektives mit einer Zunahme der Werte zum Messzeitpunkt vier (direkt nach dem Stressexperiment) und dem anschließenden Rückgang der Werte ein signifikanter Gruppenunterschied. So liegen die Werte in der UR, die einen urtikariellen Befall am FT angaben signifikant über den Werten der anderen Patienten. Dies könnte bedeuten, dass die Patienten mit Befallzunahme am FT bereits am UT eine mögliche Verschlechterung ihrer Beschwerden bzw. die Bildung von Urtikariasymptomen am Tag nach dem Stressexperiment befürchtet haben. Damit scheint die Entwicklung einer Urtikariasymptomatik am FT als Reaktion auf den Stressor unter der Annahme einer höheren Stressreagibilität möglich zu sein. Somit könnte man die Gruppe der Patienten mit Befallzunahme als so genannte stress-responder kennzeichnen, auch wenn, wie bereits im vorherigen Kapitel angesprochen, eine Erfragung einer Befallzunahme noch am Abend des Stressexperimentes eine genauere Betrachtung ermöglicht hätte. Da kein signifikanter Unterschied der Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Quaddelsymptomatik besteht, kann die Befallzunahme nicht allein auf eine tägliche Quaddelbildung zurückgeführt werden.

Eine signifikante Veränderung über die Zeit findet sich auch bei den vegetativen Parametern, jedoch bleibt hier ein Gruppenunterschied bzw. Interaktionseffekt aus.

6.6.3 ECP und Tryptase

Auch nach Unterteilung der Urtikariapatienten in die Untergruppen mit und ohne Befallszunahme am FT konnte nach genauer Betrachtung der Entwicklung der Parameter ECP und Tryptase über die Messzeitpunkte nur eine signifikante Veränderung über die Zeit im Gesamtkollektiv als Zeichen der Stressreagibilität gefunden werden. Im Vergleich der Gruppen findet sich jedoch kein signifikanter Effekt, ebenso wenig zeigt sich ein Interaktionseffekt.

Auffällig ist jedoch, wenig außerhalb einer statistischen Signifikanz, dass die Ausgangswerte in beiden Gruppen sowohl für das ECP, als auch die Tryptase bis zu 50% über den Werten zum Messzeitpunkt sieben liegen. Dabei zeigen sich ein höherer Ausgangswert in der Gruppe der Patienten mit einer Befallzunahme am FT

sowie ein stärkerer Abfall unter das Niveau der Gruppe, die keine Befallzunahme am Folgetag angeben. Möglicherweise kommt hier wieder die Wirkung aktivierter chemotaktischer Mediatoren zur Geltung, die eine verstärkte Migration der eosinophilen und basophilen Granulozyten aus dem Blut in andere Kompartimente, im engeren Sinne in die Haut, bewirken (Henz 1996a; Qureshi, Alam et al. 2002). Interessant für den Verlauf und den zeitlichen Effekt des Stressors, wären weitere Blutentnahmen am Abend bzw. am Morgen nach dem Stressexperiment. Zu erwarten wären in der Gruppe der Patienten mit einer Befallzunahme ein Anstieg des ECP und der Tryptase im Vergleich zum Vortag auf Grund der Degranulation der Granulozyten und Mastzellen sowie höhere Werte im Vergleich mit den Patienten, die keine Befallzunahme angeben.

6.6.4 Weitere Parameter

Weitere signifikante Ergebnisse lassen sich bei den folgenden Parametern in beiden Gruppen finden. Sowohl bei den Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und Lymphozyten, als auch bei den Parametern Hb, Hkt, MCV, MCHC zeigt sich eine signifikante Veränderung der Werte über die Zeit, bei fehlendem Gruppenunterschied oder Interaktionseffekt.

Bis auf die Parameter MCV und Hkt finden sich bei den übrigen Parametern ein Anstieg zum Messzeitpunkt vier und anschließender Rückgang der Werte. Bei MCV und Hämatokrit fallen die Werte vom Messzeitpunkt zwei bis sieben ab.

Da sich keine Gruppenunterschiede finden, kann anhand der von uns gewonnen Daten keine Aussage darüber getroffen werden, ob einige der erhobenen Parameter bei Patienten, die am FT eine Befallzunahme aufweisen, eine höhere Stressreagibilität aufzeigen. Nur im Gesamtkollektiv lässt sich der Einfluss unseres Stressors belegen.

6.7 Kritische Betrachtung der Studie

Unsere Studie an Urtikariapatienten findet sich so bisher in der Literatur nicht wieder. Somit konnte nicht auf bereits vorliegende Ergebnisse und Erfahrungen zurückgegriffen werden. Nach Abschluss und Auswertung unserer Daten finden sich einige Punkte, die in zukünftigen Untersuchungen anders umgesetzt werden könnten.

So wäre eine engmaschigere Erfassung der Symptome und Beschwerden der Patienten an den Tagen vor, während und nach dem TSST empfehlenswert. Eine genauere Selektion des Patientenkollektives mit besserer ätiologischer Einordnung würde eine Auswertung der gewonnenen Daten in Beziehung zum möglichen zugrunde liegenden Pathomechanismus vereinfachen. Angaben zum aktuellen Hautzustand und der zeitliche Abstand zur letzten Symptomatik sollten zusätzlich erfasst werden. Auch könnten weitere Parameter wie das Histamin, die kutanen Mastzellen und das Corticotrope Releasing Hormon (CRH) und ihr Verhalten auf einen Stressor weitere Erkenntnisse hinsichtlich der Einflussgröße Stress auf die Urtikaria geben. Des Weiteren könnten Vergleiche der Messungen aus dem Serum und der Haut erfolgen. Dafür wären jedoch Hautbiopsien notwendig. Auch weitere Blutentnahmen mit größerer Latenz vor und nach dem Stressexperiment und unter Ruhebedingungen sind empfehlenswert.

Dies stellt jedoch einen größeren Aufwand und eine größere Belastung für die Probanden bereits unabhängig vom eigentlichen Stressexperiment dar.

Gerade hinsichtlich der häufig signifikanten Veränderungen der Blutbildparameter wären weitere Studien zur Verifizierung unserer Daten wünschenswert.

7 Zusammenfassung

Die Urtikaria ist eine der zwanzighäufigsten dermatologischen Erkrankungen und macht etwa 3% des Patientengutes einer Hautarztpraxis aus.

Bekannt sind u. a. (auto-)immunologische Pathomechanismen sowie nicht-immunologische Faktoren, die zu einer direkten Mastzellstimulation führen, aber auch z.T. über eigenständige vasodilatative und exsudative Fähigkeiten verfügen. Trotz dieser Erkenntnisse ist ein eindeutiges ätiologisches und pathogenetisches Verständnis der Urtikaria noch nicht gegeben. 30-40% der Urtikariapatienten weisen eine chronisch idiopathische Form auf. Seit Jahrzehnten wird auch immer wieder eine psychosomatische Genese, zumindest eine Verschlechterung der bestehenden Symptomatik durch Stress und/oder sog. Life events diskutiert.

Ausgangspunkt dieser Arbeit war es, Urtikariapatienten und hautgesunde Kontrollpersonen einer psychologischen Stressbelastung auszusetzen. Davor, während und anschließend wurden die Parameter Kortisol im Speichel, das Differentialblutbild, Tryptase, eosinophiles cationisches Protein (ECP), intrazelluläres Adhäsionsmolekül (ICAM 3), löslicher Interleukin 2-Rezeptor (sIL-2) und Immunglobulin E (IgE) gemessen. Hierfür wurden 39 Patienten mit einer chronischen Urtikaria sowie 39 hautgesunde Probanden in Alter und Geschlecht sich entsprechende Kollektive aufgenommen. Unter standardisierten Bedingungen mittels des Trierer Sozial Stress Testes (TSST) wurde jedem Probanden zu drei Messzeitpunkten Blutproben und zu sieben Messzeitpunkten Speichelproben entnommen und analysiert. Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv anhand eines Anamnesefragebogens und der Angaben zur Hautsymptomatik am Tag nach dem Stressexperiment in Untergruppen unterteilt und auf Gruppenunterschiede untersucht.

Zwischen dem Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe gab es hinsichtlich der soziodemographischen Daten keine wesentlichen, die Stressreagibilität beeinflussenden Unterschiede.

Hinsichtlich der Untersuchung des Schweregrades der Urtikaria korrelieren die Symptome Juckreiz und Befall sowie Juckreiz und Rötung. Als Nachweis aktivierter eosinophiler Granulozyten kommt es auch zu einer Korrelation zwischen einer hohen ECP-Konzentration und Juckreiz bzw. Rötung. Unklar blieben die Korrelation zwischen einigen Blutbildparametern wie Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt),

mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), Erythrozyten und Thrombozyten und der kutanen Beschwerden, die sich nicht auf gängige pathophysiologische Modelle zurückführen lassen.

Die Validität unseres Stressors zeigte sich sowohl im Patienten-, als auch im Kontrollkollektiv durch entsprechende Veränderung der stresssensitiven Parameter Herzfrequenz (HF), Blutdruckwerte (RR) und des Kortisols im Speichel sowie der subjektiven Selbsteinschätzung. In der Kontrollgruppe lagen die Kortisolwerte konstant über dem Mittelwert der Urtikariapatienten. Unterschiede in den Kollektiven fanden sich in der subjektiven Selbsteinschätzung zu Anspannung und Nervosität. So waren die Urtikariapatienten signifikant angespannter und nervöser. Dies kann für eine deutlich größere Erwartungshaltung der Patienten sprechen. Auch andere Parameter wiesen in beiden Kollektiven eine Stressreagibilität auf. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Unterschiede zwischen den Urtikariapatienten und den hautgesunden Probanden gefunden.

In der Betrachtung des Patientenkollektivs wiesen die Patienten mit einer Quaddelsymptomatik, die länger als 24 Stunden andauert, einen signifikant höheren Spiegel der ECP-Konzentration bei der ersten Blutentnahme auf, als die Patienten, deren Quaddeln sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildeten. Möglicherweise könnten die chemotaktischen Fähigkeiten einiger Mastzellmediatoren, welche insgesamt die Entzündungsreaktion unterstützen, vor allem bei Patienten mit längerer Quaddelsymptomatik, zu einer erhöhten Anzahl an eosinophilen Granulozyten in der Haut und somit zu einer höheren ECP-Konzentration führen.

Durch eine weitere Unterteilung des Patientenkollektivs anhand der Häufigkeit der Quaddelsymptomatik (täglich, mehrfach wöchentlich, mehrfach monatlich und seltener) ließ sich bei Patienten mit täglicher Symptomatik die Angabe einer stärkeren Hautrötung finden. Dies könnte für eine größere Anzahl an aktivierten Mastzellen und weiteren Entzündungszellen in der Haut sprechen. Die in der Literatur zu findende erhöhte ECP-Konzentration bei Patienten mit täglichen Quaddeln konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden. Auch in diesen Untergruppen fand sich nicht nur bei den vegetativen Parametern und beim Kortisol, sondern auch beim ECP und der Tryptase eine Stressreagibilität. Nur bei den Blutbildparametern MCV und MCH zeigte sich ein Gruppenunterschied. So lagen die Konzentrationen in der Gruppe mit täglicher Symptomatik unter den Konzentrationen der anderen Patienten. Spekulativ betrachtet könnte es sich um einen Effekt der

Eisenumverteilung bzw. -mangel wie bei chronischen Erkrankungen handeln. Die tägliche Symptomatik wirkt hier wie ein chronischer Stressor. Durch die kontinuierliche Entzündungsaktivität kann es über entsprechende Zytokinaktivierung zu einer Stimulation des hämopoetischen Systems kommen und durch vermehrten Eisenbedarf bilden sich letztlich hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten. Weitere Blutbildparameter wie Erythro-, Leuko-, Lympho- und Thrombozyten sowie Hb, Hkt, MCHC zeigten erneut eine Stressreagibilität in allen Untergruppen. Hier wären weitere Untersuchungen zur Einordnung und Verifizierung unserer Ergebnisse notwendig.

In einer weiteren Betrachtung des Patientenkollektivs zeigte sich, dass die Probanden mit Befallzunahme am Folgetag in ihrer subjektiven Einschätzung signifikant belasteter waren. Dies könnte damit erklärt werden, dass bereits eine Verschlechterung der Symptomatik durch den Stresstest erwartet wurde. Es bestand kein signifikanter Unterschied der Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Urtikariasymptomatik. Damit kann die Befallzunahme nicht nur auf eine tägliche Quaddelbildung zurückgeführt werden.

Insgesamt konnte in unserer Arbeit die Stressreagibilität einiger Urtikaria-relevanter Parameter gezeigt werden, jedoch ohne gravierende Unterschiede zu den hautgesunden Probanden. Für die genauere Betrachtung einiger Parameter scheint jedoch die erfolgte serologische Bestimmung nicht ausreichend zu sein (s. Kapitel 6.7).

Eine Einteilung der Urtikariapatienten in stressresponder oder non-responder bereits mit Hilfe der Angaben im Anamnesebogen vornehmen zu können, ist nach den Ergebnissen unserer Arbeit nicht möglich.

Leider fehlen in der Literatur vergleichbare Untersuchungen zur Urtikaria, so dass eine Einordnung und Bewertung unserer Daten nicht immer erfolgen konnte.

Summary

In Germany urticaria is under the top 20 dermatologic diseases and patients with urticaria represent about 3% of all patients administered to dermatological treatment. There are (auto-)immunologic mechanisms and non-immunologic factors known in the pathogenesis of urticaria, which cause direct mast cell stimulation as well as mast cell independent vasodilatation and exudation.

Despite these cognitions a definite etiologic and pathogenetic understanding of urticaria is not yet given. About 30-40% of all patients suffer from the chronic idiopathic form of urticaria. In the last decades a psychosomatic genesis, at least the aggravation of the symptoms under stress and/or due to so called life events, are discussed.

The basic principle of our thesis was to put individuals, afflicted with chronic urticaria and healthy subjects, under psychological stress. Parameters such as salivary cortisol, differential blood count, tryptase, eosinophilic protein (ECP), intracellular adhesion molecule (ICAM 3), soluble interleucine 2 receptor (sIL-2R) and immunoglobulin E (IgE) were determined. Therefore we matched the 39 patients with the 39 healthy controls in pairs similar in age and gender. Under standardised conditions defined by the Trierer Social Stress Test (TSST), we collected blood samples from every test person at three times and saliva samples at seven times. Furthermore the participating urticaria patients were grouped, corresponding to their answers in the urticaria anamnesis questionnaire and their information about the dermal symptoms on the following day.

Between the urticaria patients and the healthy controls was no significant difference concerning to the sociodemographic data.

Our clinical results show the intensity of pruritus correlates with skin affliction and pruritus with redness. As an evidence of activated eosinophil granulocytes we found a correlation between a high ECP-concentration and pruritus and redness respectively. The further correlations between some parameters of the blood count (hemoglobin (Hb), hematocrit (Hkt), mean cell volume (MCV), mean corpuscular haemoglobin (MCH), erythrocytes thrombocytes) and the cutaneous symptoms could not be explored by current pathophysiologic methods and need further exploration.

The data of the stress sensitive parameters heart rate, blood pressure, self-assessment and salivary cortisol showed the validity of our stressor. The values of

the salivary cortisol were slightly altered in the control group but no significance is found. But the urticaria patients were significantly more nervous and strained, which might demonstrate an increased expectancy and mental tension. Further parameters showed stress reactivity but no significance between the urticaria patients and the healthy subjects is found.

Within the cohort of urticaria patients a significant higher concentration of ECP in the first blood withdrawal was found in the subgroup of patients with persisting hives lasting longer than 24 hours, compared to the patients with restitution of hives within 24 hours. An explanation could be that chemotactic ability of some mast cell mediators, which support the inflammation, lead to higher number of eosinophil granulocytes in the skin of patients with long-lasting hives and thereby to a higher ECP-concentration in the serum.

After dividing urticaria patients in subgroups, with regard to the incidence of the skin affliction (daily, several times weekly, several times monthly and more rarely), in the subgroup of patients with „daily affliction“ the information of severe redness was noticeably often described. An explanation could be higher activation of mast cells and further inflammation cells in skin of these individuals. A higher ECP-concentration in the blood of patients with daily affliction, which has been described in earlier studies, was not found in our data.

Not only the vegetative parameters and the salivary cortisol but also the ECP and tryptase showed stress reactivity. Only the blood count parameters of MCV and MCH showed a difference between the subgroups. The patients with daily affliction presented the lowest concentration. This might be due to iron deficiency or redistribution of iron, which can occur in chronic diseases. The daily symptomatic acts like a chronic stressor. The continuous inflammation might stimulate the hemopoetic system via appropriate cytokine activation and due to the increased iron need the erythrocytes are hypochromic and microcytic. Other blood count parameters like erythro-, leuco-, lymphocytes, platelets, Hb, Hkt and mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) showed stress reactivity in all subgroups. Further investigation is needed.

The urticaria patients suffering from skin affliction the day after the examination were significantly more nervous and strained, than the patients without affliction. Maybe patients suffering from skin affliction have already suspected an aggravation after stress test.

There was no significant difference between the two groups regarding the incidence of skin affliction. For this reason the skin affliction the following day could not only be referred to a daily symptomatic.

In conclusion our data demonstrate a stress reactivity of some parameters, which may play a critical role in the pathogenesis of urticaria. However in comparison to the healthy subjects, we found only mild differences, so further investigations are needed.

The classification of the urticaria patients in stress-responder and non-responder on the basis of the anamnesis questionnaire is, in regard to our data, not possible.

Due to a lack of data addressing the urticaria stress response we were not able to put our results into context and therefore strongly recommend further approaches in this field of research.

8 Literaturverzeichnis

- Al'Abadie, M. S., G. G. Kent, et al. (1994). "The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions." Br J Dermatol **130**(2): 199-203.
- Al-Ayadhi, L. Y. (2005). "Neurohormonal changes in medical students during academic stress." Ann Saudi Med **25**(1): 36-40.
- Alter, S. C. and L. B. Schwartz (1989). "Effect of histamine and divalent cations on the activity and stability of tryptase from human mast cells." Biochim Biophys Acta **991**(3): 426-30.
- Armenaka, M. and D. L. Rosenstreich (1992). "The pathophysiology of chronic urticaria." Clin Rev Allergy **10**(4): 257-79.
- Arnetz, B. B., B. Fjellner, et al. (1991). "Endocrine and dermatological concomitants of mental stress." Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) **156**: 9-12.
- Bacon, S. L., C. Ring, et al. (2006). "Hemodynamic, hemostatic, and endothelial reactions to psychological and physical stress in coronary artery disease patients." Biol Psychol **71**(2): 162-70.
- Bartrop, R. W., E. Luckhurst, et al. (1977). "Depressed lymphocyte function after bereavement." Lancet **1**(8016): 834-6.
- Benschop, R. J., J. F. Brosschot, et al. (1994). "Chronic stress affects immunologic but not cardiovascular responsiveness to acute psychological stress in humans." Am J Physiol **266**(1 Pt 2): R75-80.
- Benschop, R. J., G. L. Godaert, et al. (1995). "Relationships between cardiovascular and immunological changes in an experimental stress model." Psychol Med **25**(2): 323-7.
- Benschop, R. J., R. Jacobs, et al. (1996). "Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by beta-blockade or benzodiazepines." Faseb J **10**(4): 517-24.
- Benschop, R. J., E. E. Nieuwenhuis, et al. (1994). "Effects of beta-adrenergic blockade on immunologic and cardiovascular changes induced by mental stress." Circulation **89**(2): 762-9.
- Benschop, R. J. and M. Schedlowski (1996). Akute psychische Belastung. Psychoneuroimmunologie. M. Schedlowski and U. Tewes. Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum - Akademischer Verlag: 381-398.

- Biondi, M. and A. Picardi (1999). "Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research." Psychother Psychosom **68**(3): 114-50.
- Brosschot, J. F., R. J. Benschop, et al. (1992). "Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells." Psychosom Med **54**(4): 394-406.
- Burrall, B. A., G. M. Halpern, et al. (1990). "Chronic urticaria." West J Med **152**(3): 268-76.
- Buske-Kirschbaum, A., M. Ebrecht, et al. (2006). "Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris)--do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)?" Psychoneuroendocrinology **31**(4): 439-46.
- Buske-Kirschbaum, A., A. Gierens, et al. (2002). "Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis." J Neuroimmunol **129**(1-2): 161-7.
- Buske-Kirschbaum, A., S. Kern, et al. (2006). "Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris." Brain Behav Immun.
- Cacioppo, J. T., W. B. Malarkey, et al. (1995). "Heterogeneity in neuroendocrine and immune responses to brief psychological stressors as a function of autonomic cardiac activation." Psychosom Med **57**(2): 154-64.
- Caproni, M., W. Volpi, et al. (2003). "Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test." Exp Dermatol **12**(5): 621-8.
- Champion, R. H., S. O. Roberts, et al. (1969). "Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients." Br J Dermatol **81**(8): 588-97.
- Crary, B., S. L. Hauser, et al. (1983). "Epinephrine-induced changes in the distribution of lymphocyte subsets in peripheral blood of humans." J Immunol **131**(3): 1178-81.
- De Swerd, A., C. Van Den Keybus, et al. (2005). "Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63." J Allergy Clin Immunol **116**(3): 662-7.
- Dhabhar, F. S., A. H. Miller, et al. (1995). "Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms." J Immunol **154**(10): 5511-27.

- Dickerson, S. S. and M. E. Kemeny (2004). "Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research." Psychol Bull **130**(3): 355-91.
- Diepgen, T. L., M. Fartasch, et al. (1991). "Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese." Derm Beruf Umwelt **39**: 79-83.
- Dobbin, J. P., M. Harth, et al. (1991). "Cytokine production and lymphocyte transformation during stress." Brain Behav Immun **5**(4): 339-48.
- Donelan, J., W. Boucher, et al. (2006). "Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(20): 7759-64.
- Doutre, M. (1999). "Physiopathology of urticaria." Eur J Dermatol **9**(8): 601-5.
- Fava, G. A., G. I. Perini, et al. (1980). "Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections." Br J Med Psychol **53**(3): 277-82.
- Fehder, W. P. and S. D. Douglas (2001). "Interactions between the nervous and immune systems." Semin Clin Neuropsychiatry **6**(4): 229-40.
- Fehder, W. P., J. Sachs, et al. (1997). "Substance P as an immune modulator of anxiety." Neuroimmunomodulation **4**(1): 42-8.
- Fiebiger, E., D. Maurer, et al. (1995). "Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients?" J Clin Invest **96**(6): 2606-12.
- Frezzolini, A., O. De Pita, et al. (2002). "Evaluation of inflammatory parameters in physical urticarias and effects of an anti-inflammatory/antiallergic treatment." Int J Dermatol **41**(7): 431-8.
- Furue, M., H. Sugiyama, et al. (1994). "Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in atopic dermatitis." J Dermatol Sci **7**(2): 89-95.
- Gaig, P., M. Olona, et al. (2004). "Epidemiology of urticaria in Spain." J Investig Allergol Clin Immunol **14**(3): 214-20.
- Garg, A., M. M. Chren, et al. (2001). "Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders." Arch Dermatol **137**(1): 53-9.
- Glaser, J. (1956). The incidence and progression of allergic syndromes in children. Allergy in childhood. Thomas. Chicago: 3-10.

- Goebel, M. U. and P. J. Mills (2000). "Acute psychological stress and exercise and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density." Psychosom Med **62**(5): 664-70.
- Grabbe, J. (1996a). Aquagene Urtikaria. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 110-111.
- Grabbe, J. (1996b). Kontakturtikaria. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer. **2**: 95-110.
- Grabbe, J., N. Haas, et al. (1994). "[The mast cell]." Hno **42**(6): 375-84.
- Grattan, C., S. Powell, et al. (2001). "Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema." Br J Dermatol **144**(4): 708-14.
- Grattan, C. E. (2004). "Autoimmune urticaria." Immunol Allergy Clin North Am **24**(2): 163-81, v.
- Grattan, C. E., R. A. Sabroe, et al. (2002). "Chronic urticaria." J Am Acad Dermatol **46**(5): 645-57; quiz 657-60.
- Greaves, M. (2000). "Chronic urticaria." J Allergy Clin Immunol **105**(4): 664-72.
- Greaves, M. W. (2002). "Pathophysiology of chronic urticaria." Int Arch Allergy Immunol **127**(1): 3-9.
- Greaves, M. W. and B. F. O'Donnell (1998). "Not all chronic urticaria is "idiopathic"!" Exp Dermatol **7**(1): 11-3.
- Griesemer, R. D. (1978). "Emotionally triggered disease in a dermatology practice." Psychiatr Ann **8**: 49-56.
- Haas, N. (1995). "Vergleichende Untersuchungen zur Häufigkeit, Diagnostik und Therapie der Urtikaria in einer Hautpoliklinik." Allergologie **18**(3): 110-113.
- Haas, N. (1996). Mastzytose (Urticaria pigmentosa). Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 123-136.
- Haas, N., B. Hermes, et al. (2001). "Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria." J Investig Dermatol Symp Proc **6**(2): 137-8.
- Hashiro, M. and M. Okumura (1994). "Anxiety, depression, psychosomatic symptoms and autonomic nervous function in patients with chronic urticaria." J Dermatol Sci **8**(2): 129-35.
- Haustein, U. F. and K. Seikowski (1990). "[Psychosomatic dermatology]." Dermatol Monatsschr **176**(12): 725-33.

- Hein, U. R., B. M. Henz, et al. (1996). "[Correlation between chronic urticaria and depression/somatization disorder]." Hautarzt **47**(1): 20-3.
- Heinz, A., D. Hermann, et al. (2003). "Effects of acute psychological stress on adhesion molecules, interleukins and sex hormones: implications for coronary heart disease." Psychopharmacology (Berl) **165**(2): 111-7.
- Hellgren, L. (1983). "Urtikaria, die Prävalenz in Geschlechts-, Alters-, und Berufsgruppen in Schweden." Aktuel Dermatol **9**: 189-190.
- Hennino, A., F. Berard, et al. (2006). "Pathophysiology of urticaria." Clin Rev Allergy Immunol **30**(1): 3-11.
- Henz, B. M. (1996a). Das Spektrum der Urtikaria. Urtikaria- Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 1-15.
- Henz, B. M. (1996b). Physikalische Urtikaria. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 53-84.
- Henz, B. M. and T. Zuberbier (1996). Ursachen der Urtikaria. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 19-36.
- Henz, B. M. and T. Zuberbier (2000). "[Urticaria. New developments and perspectives]." Hautarzt **51**(5): 302-8.
- Henz, B. M. and T. Zuberbier (2001). "[Differences in the groups of chronic urticaria as explanation of divergent results in the search for etiology]." Hautarzt **52**(3): 253-4.
- Henz, B. M., T. Zuberbier, et al. (1996). Urtikariafragebogen. Berlin, Springer.
- Herbert, T. B. and S. Cohen (1993). "Stress and immunity in humans: a meta-analytic review." Psychosom Med **55**(4): 364-79.
- Hermann-Kunz, E. (2000). "Allergische Krankheiten in Deutschland." Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz **43**: 400-406.
- Hide, M., D. M. Francis, et al. (1993). "Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria." N Engl J Med **328**(22): 1599-604.
- Janeway, C. A. and P. Travers (1997). Allergie und Hypersensibilität. Immunologie. C. A. Janeway and P. Travers. Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum-Akademischer Verlag. **2**: 435-460.
- Jeep, S. (1996). Urticaria factitia. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 58-62.

- Jern, C., H. Wadenvik, et al. (1989). "Haematological changes during acute mental stress." Br J Haematol **71**(1): 153-6.
- Johnson, E. O., T. C. Kamilaris, et al. (1992). "Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis." Neurosci Biobehav Rev **16**(2): 115-30.
- Juhlin, L. and P. Venge (1991). "Eosinophilic cationic protein (ECP) in skin disorders." Acta Derm Venereol **71**(6): 495-501.
- Kaplan, A. P. (2002). "Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema." N Engl J Med **346**(3): 175-9.
- Kaplan, A. P. (2004). "Chronic urticaria: pathogenesis and treatment." J Allergy Clin Immunol **114**(3): 465-74; quiz 475.
- Kaplan, A. P., Z. Horakova, et al. (1978). "Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria." J Allergy Clin Immunol **61**(6): 350-4.
- Kapp, A. (1993). "Die Rolle eosinophiler Granulozyten für die Pathogenese der atopischen Dermatitis/Neurodermitis." Hautarzt **44**: 432-436.
- Kiecolt-Glaser, J. K., W. Garner, et al. (1984). "Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students." Psychosom Med **46**(1): 7-14.
- Kiecolt-Glaser, J. K. and J. Glaser (1988). "Methodological issues in behavioral immunology research with humans." Brain Behav Immun **2**: 67-78.
- Kim, T. Y., H. J. Park, et al. (1997). "Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases." J Dermatol Sci **15**(2): 89-94.
- Kimyai-Asadi, A. and A. Usman (2001). "The role of psychological stress in skin disease." J Cutan Med Surg **5**(2): 140-5.
- King, R. M. and G. V. Wilson (1991). "Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis." J Psychosom Res **35**(6): 697-706.
- Kirschbaum, C. and D. H. Hellhammer (1994). "Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications." Psychoneuroendocrinology **19**(4): 313-33.
- Kirschbaum, C., K. M. Pirke, et al. (1993). "The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting." Neuropsychobiology **28**(1-2): 76-81.

- Kirschbaum, C., J. C. Prussner, et al. (1995). "Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men." Psychosom Med **57**(5): 468-74.
- Kobza Black, A. (1996). "The Pathogenesis of Urticaria." Keio Journal of Medicine **46**(1): 37-39.
- Koh, K. B. and C. S. Hong (1993). "The relationship of stress with serum IgE level in patients with bronchial asthma." Yonsei Med J **34**(2): 166-74.
- Koo, J. and A. Lebwohl (2001). "Psycho dermatology: the mind and skin connection." Am Fam Physician **64**(11): 1873-8.
- Kozel, M. M. and R. A. Sabroe (2004). "Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options." Drugs **64**(22): 2515-36.
- Kraft, B. and D. L. Blumenthal (1959). "Psychological components in chronic urticaria." Acta Allergol **13**: 469-75.
- Krishnaswamy, G. and G. Youngberg (2001). "Acute and chronic urticaria. Challenges and considerations for primary care physicians." Postgrad Med **109**(2): 107-8, 111-4, 119-23.
- Kroegel, C. and A. Kapp (1992). "Der eosinophile Granulozyt beim Asthma bronchiale und bei der atopischen Dermatitis." Deutsches Ärzteblatt **89**(43): 2004-2009.
- Krüger-Krasagakes, S. (1996). Verzögerte Druckurtikaria. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 62-67.
- Landmann, R. M., F. B. Muller, et al. (1984). "Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines." Clin Exp Immunol **58**(1): 127-35.
- Lazarus, R. S. (1966). "Some principles of psychological stress and their relation to dentistry." J Dent Res **45**(6): 1620-6.
- Leonard, B. E. (2005). "The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system." Eur Psychiatry **20 Suppl 3**: S302-6.
- Leznoff, A. (1998). "Chronic urticaria." Can Fam Physician **44**: 2170-6.
- Leznoff, A. and G. L. Sussman (1989). "Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients." J Allergy Clin Immunol **84**(1): 66-71.
- Lindemayr, H., P. Gathmann, et al. (1980). "Ist die chronische Urtikaria eine psychosomatische Erkrankung?" Z Hautkr **56**: 28-40.

- Liutu, M., K. Kalimo, et al. (1998). "Etiologic aspects of chronic urticaria." Int J Dermatol **37**(7): 515-9.
- Lovallo, W. R., G. A. Pincomb, et al. (1990). "Heart rate reactivity as a predictor of neuroendocrine responses to aversive and appetitive challenges." Psychosom Med **52**(1): 17-26.
- Ludolph-Hauser, D., F. Rueff, et al. (1999). "[Tryptase, a marker for the activation and localization of mast cells]." Hautarzt **50**(8): 556-61.
- Lyketsos, G. C., J. Stratigos, et al. (1985). "Hostile personality characteristics, dysthymic states and neurotic symptoms in urticaria, psoriasis and alopecia." Psychother Psychosom **44**(3): 122-31.
- Maes, M., C. Song, et al. (1998). "The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety." Cytokine **10**(4): 313-8.
- Mason, J. (1968). "A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system." Psychosom Med **30**: 576-607.
- Matthews, K. A., A. R. Caggiula, et al. (1995). "Sympathetic reactivity to acute stress and immune response in women." Psychosom Med **57**(6): 564-71.
- Melendez, A. J. and A. K. Khaw (2002). "Dichotomy of Ca²⁺ signals triggered by different phospholipid pathways in antigen stimulation of human mast cells." J Biol Chem **277**(19): 17255-62.
- Mischler, K., J. E. Fischer, et al. (2005). "The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men." Life Sci **77**(10): 1166-79.
- Möller, P. (1996). Angioödeme. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 43-52.
- Murakami, S., H. Sakata, et al. (2003). "Changes in the levels of serum-soluble interleukin-2 receptor after surgical stress." Surg Today **33**(8): 565-70.
- Naliboff, B. D., D. Benton, et al. (1991). "Immunological changes in young and old adults during brief laboratory stress." Psychosomatic Medicine **53**: 121-132.
- Natbony, S. F., M. E. Phillips, et al. (1983). "Histologic studies of chronic idiopathic urticaria." J Allergy Clin Immunol **71**(2): 177-83.
- Nettis, E., P. Dambra, et al. (2002). "Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria." Clin Exp Dermatol **27**(1): 29-31.

- Niemeier, V., H. Klein, et al. (2005). "[Stress and psoriasis -- a psychoneuroimmunological study]." Psychother Psychosom Med Psychol **55**(1): 20-8.
- Panconesi, E. (1984). "Stress and skin diseases: psychosomatic dermatology." Clin Dermatol **2**(4): viii-xiv.
- Panconesi, E. and G. Hautmann (1996). "Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics." Dermatol Clin **14**(3): 399-421.
- Papadopoulou, N., D. Kalogeromitros, et al. (2005). "Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria." J Invest Dermatol **125**(5): 952-5.
- Paul, E. and K. D. Greilich (1991). "[Epidemiology of urticaria diseases]." Hautarzt **42**(6): 366-75.
- Petrides, P. E. (1997). Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. Biochemie und Pathobiochemie. P. E. Petrides. Heidelberg, Springer. **5**: 813-856.
- Picardi, A. and D. Abeni (2001). "Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth." Psychother Psychosom **70**(3): 118-36.
- Platzer, M. H., C. E. Grattan, et al. (2005). "Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients." Allergy **60**(9): 1152-6.
- Puccetti, A., C. Bason, et al. (2005). "In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonR2/CD23 induce histamine release via eosinophil activation." Clin Exp Allergy **35**(12): 1599-607.
- Qureshi, F., J. Alam, et al. (2002). "Effect of examination stress on blood cell parameters of students in a Pakistani medical college." J Ayub Med Coll Abbottabad **14**(1): 20-2.
- Rees, L. (1957). "An aetiological study of chronic urticaria and angioneurotic oedema." J Psychosom Res **2**(3): 172-89.
- Sabroe, R. A. and M. W. Greaves (1997). "The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria." Arch Dermatol **133**(8): 1003-8.
- Sabroe, R. A. and M. W. Greaves (2006). "Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on." Br J Dermatol **154**(5): 813-9.

- Sabroe, R. A., P. T. Seed, et al. (1999). "Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies." J Am Acad Dermatol **40**(3): 443-50.
- Sapolsky, R. M. (1990). "Stress in the wild." Sci Am **262**(1): 116-23.
- Schedlowski, M., A. Falk, et al. (1993). "Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells." J Clin Immunol **13**(5): 344-51.
- Schedlowski, M., R. Jacobs, et al. (1993). "Psychophysiological, neuroendocrine and cellular immune reactions under psychological stress." Neuropsychobiology **28**(1-2): 87-90.
- Schleifer, S. J., S. E. Keller, et al. (1983). "Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement." Jama **250**(3): 374-7.
- Schlumberger, H. D. (1983). "Pseudo-allergic reactions to drugs and chemicals." Ann Allergy **51**(2 Pt 2): 317-24.
- Schmid-Ott, G., B. Jaeger, et al. (2001). "Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **107**(1): 171-7.
- Schneider, G. and U. Gieler (2001). "[Psychosomatic dermatology - state of the art]." Z Psychosom Med Psychother **47**(4): 307-31.
- Schocket, A. L. (2006). "Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why." Allergy Asthma Proc **27**(2): 90-5.
- Schroepl, F. (1989). "Urtikaria: allergisch - nicht allergisch." Wiener Medizinische Wochenschrift **Nr.6/7**: 145-149.
- Schuessler, M., N. Astecker, et al. (2001). "Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases." Steroids **66**(3-5): 399-408.
- Schulz, H. and K.-H. Schulz (1996). Chronische Belastungen. Psychoneuroimmunologie. M. Schedlowski and U. Tewes. Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum - Akademischer Verlag.
- Schwartz, L. B. (1991). "Mast cells and their role in urticaria." J Am Acad Dermatol **25**(1 Pt 2): 190-203; discussion 203-4.

- Schwartz, L. B., J. W. Yunginger, et al. (1989). "Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis." J Clin Invest **83**(5): 1551-5.
- Shi, H. Z., J. J. Sun, et al. (1999). "Alterations of T-lymphocyte subsets, soluble IL-2 receptor, and IgE in peripheral blood of children with acute asthma attacks." J Allergy Clin Immunol **103**(3 Pt 1): 388-94.
- Singh, L. K., X. Pang, et al. (1999). "Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders." Brain Behav Immun **13**(3): 225-39.
- Soter, N. A. (1991). "Acute and chronic urticaria and angioedema." J Am Acad Dermatol **25**(1 Pt 2): 146-54.
- Sperber, J., J. Shaw, et al. (1989). "Psychological components and the role of adjunct interventions in chronic idiopathic urticaria." Psychother Psychosom **51**: 135-141.
- Spratt, M. L. and D. R. Denney (1991). "Immune variables, depression, and plasma cortisol over time in suddenly bereaved parents." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **3**(3): 299-306.
- Stangier, U., B. Kolster, et al. (1993). Psychoendokrine und subjektive Reaktionen von Urtikaria-Patienten unter standardisierten Stressbedingungen. Hauterkrankungen in psychologischer Sicht. E. Braehler. Göttingen, Hogrefe: 192-209.
- Stewart, J. H. and M. M. Goodman (1989). "Earthquake urticaria." Cutis **43**(4): 340.
- Sveum, R. J. (1996). "Urticaria. The diagnostic challenge of hives." Postgrad Med **100**(2): 77-8, 81-4.
- Tedeschi, A., L. Airaghi, et al. (2003). "Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs?" Am J Clin Dermatol **4**(5): 297-305.
- Teshima, H., C. Kubo, et al. (1982). "Psychosomatic aspects of skin diseases from the standpoint of immunology." Psychother Psychosom **37**(3): 165-75.
- Tewes, U. (1996). Konzepte der Psychologie. Psychoneuroimmunologie. M. Schedlowski and U. Tewes. Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum - Akademischer Verlag.
- Tharp, M. D. (1996). "Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches." J Allergy Clin Immunol **98**(6 Pt 3): S325-30.

- Theoharides, T. C. (2002). "Mast cells and stress--a psychoneuroimmunological perspective." J Clin Psychopharmacol **22**(2): 103-8.
- Theoharides, T. C., J. M. Donelan, et al. (2004). "Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides." Trends Pharmacol Sci **25**(11): 563-8.
- Ursin, H. and M. Olf (1993). "Psychobiology of coping and defence strategies." Neuropsychobiology **28**(1-2): 66-71.
- Vonakis, B. M. and S. S. Saini (2005). "Basophils and mast cells in chronic idiopathic urticaria." Curr Allergy Asthma Rep **5**(4): 270-6.
- Wardlaw, A. J. (1994). "Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease." Postgrad Med J **70**(826): 536-52.
- Wessely, S. C. and G. H. Lewis (1989). "The classification of psychiatric morbidity in attenders at a dermatology clinic." Br J Psychiatry **155**: 686-91.
- Yang, H. Y., C. C. Sun, et al. (2005). "Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria--a case-control study." J Formos Med Assoc **104**(4): 254-63.
- Zraggen, L., J. E. Fischer, et al. (2005). "Relationship between hemoconcentration and blood coagulation responses to acute mental stress." Thromb Res **115**(3): 175-83.
- Zuberbier, T., S. Chantraine-Hess, et al. (1995). "Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria." Acta Derm Venereol **75**: 484-487.
- Zuberbier, T., M. W. Greaves, et al. (2001a). "Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report." J Investig Dermatol Symp Proc **6**(2): 123-7.
- Zuberbier, T., M. W. Greaves, et al. (2001b). "Management of urticaria: a consensus report." J Investig Dermatol Symp Proc **6**(2): 128-31.
- Zuberbier, T. and B. M. Henz (1996). Diagnostik der Urtikaria. Urtikaria - Klinik, Diagnostik, Therapie. B. M. Henz, T. Zuberbier and J. Grabbe. Berlin, Springer Verlag. **2**: 137-156.

9 Anhang

Für alle Ergebnisse gilt: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

Tabelle 20 Verteilung hinsichtlich des Schulabschlusses innerhalb der UR und der KG

Schulabschluss	UR	KG
Hauptschule o. Abschluss	1	0
Hauptschule m. Abschluss	13	3
Mittlere Reife	17	10
Abitur	8	26
Gesamt	39	39
<i>Chi-Quadrat (3) = 18,594; signifikant $p < 0.001$</i>		

Tabelle 21 Häufigkeit der Arztbesuche

Anzahl Arztbesuch pro Jahr	Häufigkeit
0	4
1-6	11
6-20	4
>20	6
Gesamt	25
Fehlend	14

Tabelle 22 Verteilung der Häufigkeit stationärer Krankenhausaufenthalte pro Jahr

	UR	KG
Stichprobe	33	32
MW	1,12	0,66
SD	1,02	0,94
<i>t(63) = -1,91, nicht signifikant</i>		

Tabelle 23 Angaben zur Urtikariaanamnese

Häufigkeit der oberflächlichen Quaddelbildung	Täglich	Mehrfach wöchentlich	Mehrfach monatlich	Seltener	
Häufigkeit	13	12	8	6	
Dauer eines Quaddelschubes	Bis 24h	Bis 72h	>72h		
Häufigkeit	30	5	4		
Größe der Quaddeln	Stecknadelkopflinsengroß	Größer			
Häufigkeit	13	26			
Vorhandensein bevorzugter Körperstellen	Ja	Nein	Unklar		
Häufigkeit	3	14	22		
Schwellungen an bestimmten Körperstellen	Augenlider	Lippen	Andere Stellen		
Häufigkeit	16	16	29		
Schwellungen an Zunge, Gaumen, Rachenraum	Ja	Nein	Unklar		
Häufigkeit	12	22	5		
Schwellung im Halsbereich mit Luftnot	Ja	Nein			
Häufigkeit	6	33			

Tabelle 24 Fortsetzung Tabelle 25: Angaben zur Urtikariaanamnese

Tageszeitliches Auftreten der Quaddeln	Morgens	Mittags	Nachmittags	Abends	Nachts
Häufigkeit	19	11	17	24	15
	Ja	Nein	Unklar		
Asthma/Luftnot	5	28	5		
Erinnerung an akutes Ereignisses oder Erkrankung vor Quaddelschub	11	21	7		
Besserung im Urlaub	8	11	20		
Auftreten von Quaddeln nach Kratzen oder Scheuern der Haut	20	13	6		
Begleitsymptome	Ja	Nein	Unklar		
Gelenkschmerzen	5	31	2		
Gelenkschwellungen	6	32	1		
Bauchschmerzen	3	31	4		
Magenbeschwerden	4	30	4		
Übelkeit, Erbrechen	1	33	4		
Durchfall	5	29	4		
Fieber	3	33	2		
Augenentzündung	6	29	3		
Lymphknotenschwellung	4	28	6		
Andere Beschwerden	8	24	4		

Tabelle 25 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung von Anspannung und Nervosität

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
1	3,89 (1,76)	3,27 (1,47)
2	3,58 (2,02)	3,33 (1,59)
3	6,46(2,38)	4,97 (2,30)
4	7,39 (2,31)	6,46 (2,37)
5	4,08 (1,83)	3,47 (1,56)
6	3,53 (1,77)	3,00 (1,43)
7	3,23 1,63)	2,56 (1,15)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(3,12; 236,86)= 92,43***
Interaktion (Z*G)		F(3,12; 236,86)= 1,59; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 76)= 5,48*

Tabelle 26 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des SYS

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
1	135,28 (15,90)	130,77 (15,16)
2	129,64 (16,65)	128,13 (15,93)
3	140,64 (17,41)	135,53 (25,13)
4	146,89 (18,76)	139,53 (17,19)
5	136,67 (17,42)	127,33 (15,37)
6	131,78 (15,83)	125,43 (14,19)
7	132,61 (15,65)	126,07 (17,41)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(5,13; 328,42)= 21,39***
Interaktion (Z*G)		F(5,13; 328,42)= 1,08; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 64)= 2,57; nicht signifikant

Tabelle 27 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des DIA

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
1	82,22 (12,46)	82,20 (7,80)
2	80,92 (13,69)	79,67 (8,11)
3	89,33 (12,94)	86,90 (13,65)
4	90,03 (12,86)	85,43 (6,75)
5	87,51 (13,44)	82,57 (8,88)
6	82,25 (12,61)	81,17 (10,80)
7	86,00 (10,94)	81,23 (11,01)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(4,54; 290,39)= 11,16***
Interaktion (Z*G)		F(4,54; 290,39)= 1,34; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1;64)= 1,38; nicht signifikant

Tabelle 28 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der HF

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
1	78,36 (12,69)	79,00 (9,99)
2	77,25 (11,78)	77,73 (9,48)
3	79,64 (11,91)	81,40 (11,09)
4	77,17 (11,96)	75,67 (11,62)
5	76,03 (10,65)	77,67 (10,33)
6	76,14 (11,23)	76,57 (10,32)
7	75,81 (12,27)	77,17 (11,02)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(4,93; 315,70)= 5,07***
Interaktion (Z*G)		F(4,93; 315,70)= 0,65; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 64)= 0,08; nicht signifikant

Tabelle 29 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung von Kortisol im Speichel

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
1	7,13 (5,01)	8,70 (4,52)
2	7,58 (7,10)	8,19 (3,47)
3	5,81 (2,42)	9,51 (5,44)
4	10,12 (8,72)	13,67 (10,42)
5	10,65 (8,58)	15,22 (12,15)
6	9,82 (6,72)	13,38 (11,33)
7	8,53 (4,48)	12,00 (9,41)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,77; 108,00)= 9,40***
Interaktion (Z*G)		F(1,77;108,00)= 0,93; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1, 61)= 3,89; nicht signifikant

Tabelle 30 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der Erythrozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	4,70 (0,48)	4,58 (0,41)
4	4,76 (0,47)	4,66 (0,41)
7	4,64 (0,47)	4,54 (0,45)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(2,00; 131,89)= 23,49***
Interaktion (Z*G)		F(2,00; 131,89)= 0,20; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 66)= 0,95; nicht signifikant

Tabelle 31 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des Hb

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	141,16 (13,58)	138,24 (15,64)
4	142,84 (13,40)	140,32 (14,87)
7	139,48 (13,01)	136,49 (15,89)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,93; 127,60)= 29,88***
Interaktion (Z*G)		F(1,93; 127,60)= 0,16; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 66)= 0,65; nicht signifikant

Tabelle 32 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des Hkt

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	0,43 (4,1E-02)	0,42 (4,19E-02)
4	0,43 (3,90E-02)	0,42 (4,21E-02)
7	0,42 (3,96E-02)	0,42 (4,38E-02)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,98; 130,43)= 14,99***	
Interaktion (Z*G)	F(1,98; 130,43)= 0,46; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 66)= 0,89; nicht signifikant	

Tabelle 33 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des MCV

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	91,81 (4,35)	91,89 (6,11)
4	91,13 (4,22)	91,30 (5,99)
7	91,23 (4,20)	91,41 (5,98)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,55; 102,13)= 8,99**	
Interaktion (Z*G)	F(1,55; 102,13)=0,05; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 66)= 0,01; nicht signifikant	

Tabelle 34 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des MCH

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	30,08 (2,00)	30,14 (2,17)
4	30,15 (2,07)	30,17 (2,18)
7	30,14 (1,99)	30,06 (2,20)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,98; 130,56)= 1,18; nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)	F(1,98; 130,56)= 1,37; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 66)= 0,00; nicht signifikant	

Tabelle 35 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung des MCHC

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	32,74 (1,10)	32,90 (1,33)
4	33,06 (1,13)	33,09 (1,39)
7	33,05 (1,17)	32,92 (1,31)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(2,00; 131,82)= 8,44***	
Interaktion (Z*G)	F(2,00; 131,82)= 2,76; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 66)= 0,01; nicht signifikant	

Tabelle 36 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der Thrombozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	277,68 (69,14)	255,33 (89,82)
4	277,35 (75,78)	253,11 (75,48)
7	263,68 (63,69)	238,50 (92,45)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,68; 109,19)= 10,48***	
Interaktion (Z*G)	F(1,68; 109,19)= 0,08; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 65)= 1,61; nicht signifikant	

Tabelle 37 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der neutrophilen Granulozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	5,05 (5,43)	4,25 (1,46)
4	4,27 (1,40)	4,49 (1,58)
7	4,22 (1,41)	4,14 (1,55)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,05; 68,14)= 0,74; nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)	F(1,05; 68,14)= 0,94; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 65)= 0,26; nicht signifikant	

Tabelle 38 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der eosinophilen Granulozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	0,26 (0,26)	0,17 (0,11)
4	0,25 (0,19)	0,18 (9,61E-02)
7	0,27 (0,24)	0,18 (0,10)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,40; 79,67)= 0,56; nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,40; 79,67)= 0,28; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 57)= 3,98; nicht signifikant

Tabelle 39 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der basophilen Granulozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	4,391E-02 (3,997E-02)	6,778E-02 (0,19)
4	4,913E-02 (5,299E-02)	8,593E-02 (0,29)
7	3,696E-02 (4,353E-02)	7,148E-02 (0,19)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,17; 56,27)= 1,02; nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,17; 56,27)= 0,23; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 48)= 0,45; nicht signifikant

Tabelle 40 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der Monozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	0,61(0,25)	0,59 (0,23)
4	0,67 (0,25)	0,74 (0,30)
7	0,61 (0,21)	0,58 (0,21)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,84; 115,66)= 8,66***
Interaktion (Z*G)		F(1,84; 115,66)= 1,83; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 63)= 0,04; nicht signifikant

Tabelle 41 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der Lymphozyten

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	2,27 (0,69)	2,19 (0,56)
4	2,60 (0,86)	2,58 (0,69)
7	2,34 (0,72)	2,25 (0,68)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,90; 123,28)= 27,90***
Interaktion (Z*G)		F(1,90; 123,28)= 0,20; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 65)= 0,15; nicht signifikant

Tabelle 42 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung von ICAM 3

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	263,65 (74,32)	258,34 (125,29)
4	272,69 (66,30)	255,44 (110,38)
7	259,80 (61,82)	245,37 (91,62)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,70; 117,21)= 2,67; nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,70; 117,21)= 0,74; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 69)= 0,34; nicht signifikant

Tabelle 43 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung von sIL-2R

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	488,42 (209,01)	485,86 (221,55)
4	493,33 (211,51)	499,53 (231,71)
7	473,64 (224,56)	439,42 (225,98)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,94; 130,08)= 3,13*
Interaktion (Z*G)		F(1,94; 130,08)= 0,81; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 67)= 0,04; nicht signifikant

Tabelle 44 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der Veränderung der Tryptase

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	6,52 (2,96)	5,79 (2,67)
4	6,57 (3,10)	5,82 (3,36)
7	6,21 (2,85)	5,38 (2,68)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,46; 96,21)= 11,45***	
Interaktion (Z*G)	F(1,46; 96,21)= 0,14; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 66)=1,18; nicht signifikant	

Tabelle 45 Vergleich der UR und der KG hinsichtlich der IgE Messung (nur ein Zeitpunkt)

Messzeitpunkt	UR MW (SD)	KG MW (SD)
2	244,69 (466,42)	63,39 (101,34)

Tabelle 46 Gesonderte Betrachtung der signifikanten Rubriken IgE , Rötung und Kortisol sowie MCV, MCH und Thrombozyten zum jeweils ersten Messzeitpunkt.

Parameter	Untergruppenvergleich	Mittlere Differenz (Post hoc Tests)
IgE	1↔2	453,38
	1↔3	163,48
	2↔3	-15,32
Kortisol	1↔2	4,65
	1↔3	3,46
	2↔3	-1,19
Rötung	1↔2	-0,55
	1↔3	-1,25**
	2↔3	-0,71
MCV	1↔2	0,73
	1↔3	5,15*
	2↔3	4,42*
MCH	1↔2	-0,159
	1↔3	2,249*
	2↔3	2,408*
Thrombozyten	1↔2	-60,10
	1↔3	-70,93
	2↔3	-10,83

(Untergruppenbezeichnung: 1= mehrfach monatlich/seltener, 2= mehrfach wöchentlich, 3= täglich)

Tabelle 47 Parameter zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die Bestehensdauer der Urtikariaerkrankung.

Parameter	2-12 Monate MW (SD)	N	13-36 Monate MW (SD)	N	>36 Monate MW (SD)	N	ANOVA (MW (SD))	
							df	F
Spannung	3,67 (1,95)	15	4,36 (1,63)	11	3,85 (1,77)	13	2	0,490
Nervosität	3,33 (1,95)	15	4,09 (1,76)	11	4,23 (1,92)	13	2	0,914
Sys	139,93 (18,97)	13	131,0 (11,11)	11	136,39 (17,23)	13	2	0,889
Dia	84,23 (17,23)	13	78,09 (8,78)	11	84,46 (15,20)	13	2	0,724
HF	74,08 (15,27)	13	81,64 (10,97)	11	79,69 (12,52)	13	2	1,226
Befall	12,40 (25,14)	15	48,27 (73,48)	11	37,77 (75,01)	13	2	1,252
Rötung	1,00 (1,07)	15	1,09 (1,04)	11	0,54 (0,66)	13	2	1,243
Juckreiz	0,87 (0,99)	15	1,27 (1,10)	11	0,92 (1,04)	13	2	0,538
IgE	312,84 (548,73)	15	66,71 (64,76)	11	316,65 (541,92)	13	2	1,123
ECP	26,50 (51,33)	14	16,03 (10,13)	11	12,77 (6,97)	12	2	0,642
Leukoz.	7,23 (2,17)	14	7,90 (1,58)	10	7,22 (2,24)	13	2	0,385
Erythroz.	4,75 (0,43)	14	4,68 (0,53)	10	4,66 (0,46)	13	2	0,133
Hb	140,00 (13,61)	14	137,80 (10,58)	10	142,69 (14,44)	13	2	0,397
Hkt	0,43 (0,041)	14	0,43 (0,032)	10	0,44 (0,043)	13	2	0,311
MCV	89,50 (3,52)	14	91,10 (6,40)	10	93,46 (2,96)	13	2	2,848
MCH	29,47 (1,68)	14	29,62 (2,81)	10	30,66 (1,59)	13	2	1,335
MCHC	32,91 (1,18)	14	32,44 (1,42)	10	32,81 (1,00)	13	2	0,486
Thromboz.	318,29 (91,69)	14	293,5 (65,76)	10	258,69 (59,86)	13	2	2,138
Neutroph.	3,99 (1,76)	13	4,27 (0,98)	10	6,24 (8,27)	13	2	0,725
Eosinoph.	0,31 (0,36)	12	0,19 (0,12)	10	0,21 (0,10)	13	2	0,935
Basophile	0,055 (0,058)	11	0,038 (0,027)	10	0,036 (0,012)	10	2	0,759
Monozyten	0,55 (0,22)	13	0,60 (0,21)	10	0,64 (0,29)	13	2	0,454
Lymphoz.	2,14 (0,68)	13	2,69 (0,54)	10	2,23 (0,73)	13	2	2,170
Kortisol	5,98 (3,02)	13	6,27 (2,61)	10	8,42 (6,99)	11	2	0,945
ICAM 3	241,55 (78,17)	14	276,76 (94,50)	11	250,96 (50,21)	13	2	0,699
sIL-2R	511,80 (263,45)	15	601,45 (233,20)	11	479,69 (199,63)	13	2	0,844
Tryptase	7,44 (3,74)	15	5,66 (1,59)	11	5,85 (2,16)	13	2	1,702

Tabelle 48 Parameter zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die Dauer der Quaddelsymptomatik.

	Bis 24h MW (SD)	>24h MW (SD)	T-Test
Spannung	3,80 (1,94)	4,33 (1,12)	T(37)= -0,783
Nervosität	3,67 (1,99)	4,44 (1,42)	T(37)= -1,088
Sys	136,68 (16,99)	134,00 (14,78)	T(35)= 0,423
Dia	83,11 (14,93)	80,56 (12,98)	T(35)= 0,459
HF	77,29 (12,28)	81,44 (13,48)	T(35)= -0,864
Befall	30,03 (60,20)	34,11 (65,39)	T(37)= -0,175
Rötung	0,83 (0,91)	1,00 (1,12)	T(37)= -0,456
Juckreiz	0,90 (0,96)	1,33 (1,22)	T(37)= -1,115
IgE	287,42 (524,55)	102,24 (79,23)	T(37)= 1,046
ECP	12,82 (9,43)	37,97 (61,70)	T(35)= -2,143*
Leukozyten	7,11 (2,02)	8,36 (1,86)	T(35)= -1,644
Erythrozyten	4,76 (0,45)	4,52 (0,45)	T(35)= 1,359
Hb	142,46 (13,43)	133,78 (9,19)	T(35)= 1,801
Hkt	0,43 (0,040)	0,41 (0,033)	T(35)= 1,426
MCV	91,25 (4,49)	91,56 (4,98)	T(35)= -0,173
MCH	29,98 (2,02)	29,77 (2,19)	T(35)= 0,273
MCHC	32,82 (1,12)	32,52 (1,38)	T(35)= 0,659
Thrombozyten	285,32 (82,11)	307,22 (61,19)	T(35)= -0,734
Neutrophile	5,02 (5,86)	4,46 (1,16)	T(34)= 0,282
Eosinophile	0,21 (0,13)	0,33 (0,40)	T(33)= -1,370
Basophile	0,042 (0,041)	0,046 (0,030)	T(29)= -0,259
Monozyten	0,56 (0,20)	0,70 (0,34)	T(34)= -1,478
Lymphozyten	2,27 (0,65)	2,50 (0,82)	T(34)= -0,877
Kortisol	6,16 (2,78)	9,10 (8,06)	T(32)= -1,614
ICAM 3	258,78 (80,16)	242,66 (56,19)	T(36)= 0,560
sIL-2R	516,43 (214,66)	559,56 (303,75)	T(37)= -0,479
Tryptase	6,61 (3,03)	5,73 (1,98)	T(37)= 0,816

Tabelle 49 Parameter zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die Quaddelgröße.

	Stecknadelkopf- Bis linsengroß MW (SD)	Größer als linsengroß MW (SD)	T-Test
Spannung	3,62 (1,33)	4,08 (1,98)	T(37)= -0,758
Nervosität	3,62 (1,50)	3,96 (2,07)	T(37)= -0,535
Sys	134,33 (10,18)	136,84 (18,71)	T(35)= -0,432
Dia	81,50 (14,03)	82,96 (14,76)	T(35)= -0,286
HF	81,25 (12,94)	76,88 (12,32)	T(35)= 0,994
Befall	31,38 (75,95)	30,77 (53,00)	T(37)= 0,030
Rötung	0,69 (0,95)	0,96 (0,96)	T(37)= -0,830
Juckreiz	1,08 (1,12)	0,96 (1,00)	T(37)= 0,327
IgE	392,30 (590,33)	170,88 (382,64)	T(37)= 1,416
ECP	27,29 (52,55)	14,41 (10,69)	T(35)= 1,170
Leukozyten	6,54 (1,34)	7,88 (2,20)	T(35)= -2,004
Erythrozyten	4,75 (0,49)	4,68 (0,45)	T(35)= 0,448
Hb	142,15 (14,53)	139,38 (12,26)	T(35)= 0,617
Hkt	0,43 (0,046)	0,43 (0,035)	T(35)= 0,531
MCV	91,31 (3,35)	91,33 (5,14)	T(35)= -0,016
MCH	29,92 (1,36)	29,93 (2,35)	T(35)= -0,014
MCHC	32,76 (1,03)	32,74 (1,27)	T(35)= 0,048
Thrombozyten	278,62 (76,86)	297,17 (78,42)	T(35)= -0,692
Neutrophile	3,29 (1,18)	5,68 (6,10)	T(34)= -1,342
Eosinophile	0,32 (0,33)	0,20 (0,15)	T(33)= 1,480
Basophile	0,047 (0,052)	0,041 (0,028)	T(29)= 0,436
Monozyten	0,61 (0,22)	0,59 (0,26)	T(34)= 0,207
Lymphozyten	2,05 (0,56)	2,46 (0,71)	T(34)= -1,766
Kortisol	6,93 (7,14)	6,82 (2,39)	T(32)= 0,062
ICAM 3	253,28 (74,68)	255,83 (76,37)	T(36)= -0,098
sIL-2R	500,62 (292,29)	539,27 (204,86)	T(37)= 0,262
Tryptase	7,10 (4,09)	6,06 (1,93)	T(37)= 0,022

Tabelle 50 Parameter zum jeweils ersten Messzeitpunkt bezogen auf die Frage, ob es im Urlaub zu einer Besserung der Quaddelsymptomatik kam.

	Keine Besserung im Urlaub MW (SD)	Besserung im Urlaub MW (SD)	T-Test
Spannung	3,82 (1,94)	3,63 (1,30)	T(17)= 0,244
Nervosität	3,55 (2,02)	3,38 (1,41)	T(17)= 0,205
Sys	141,46 (10,73)	134,50 (17,60)	T(17)= 1,071
Dia	88,91 (12,19)	80,63 (18,31)	T(17)= 1,187
HF	80,18 (12,02)	85,50 (9,64)	T(17)= -1,031
Befall	41,91 (83,38)	15,25 (23,00)	T(17)= 0,874
Rötung	0,82 (0,98)	1,00 (1,20)	T(17)= -0,364
Juckreiz	0,91 (1,04)	1,50 (1,20)	T(17)= -1,147
IgE	60,95 (69,30)	125,06 (70,81)	T(17)= -1,973
ECP	12,39 (6,11)	39,55 (66,05)	T(17)= -1,371
Leukozyten	7,27 (1,83)	8,05 (2,31)	T(16)= -0,801
Erythrozyten	4,98 (0,46)	4,45 (0,44)	T(16)= 2,462*
Hb	147,80 (14,54)	131,75 (5,55)	T(16)= 2,940*
Hkt	0,46 (0,034)	0,40 (0,027)	T(16)= 3,876**
MCV	92,00 (5,10)	90,63 (4,31)	T(16)= 0,608
MCH	29,69 (2,16)	29,85 (2,43)	T(16)= -0,148
MCHC	32,22 (1,17)	32,90 (1,38)	T(16)= -1,133
Thrombozyten	265,00 (69,79)	326,13 (53,70)	T(16)= -2,037
Neutrophile	3,89 (1,42)	4,06 (1,25)	T(16)= -0,267
Eosinophile	0,23 (0,11)	0,35 (0,42)	T(16)= -0,852
Basophile	0,044 (0,018)	0,046 (0,033)	T(13)= -0,148
Monozyten	0,52 (0,24)	0,70 (0,36)	T(16)= -1,33
Lymphozyten	2,50 (0,51)	2,53 (0,97)	T(16)= -0,092
Kortisol	5,91 (2,11)	9,30 (8,39)	T(14)= -1,175
ICAM 3	284,85 (95,34)	251,13 (57,70)	T(17)= 0,885
sIL-2R2	609,64 (245,51)	601,13 (336,46)	T(17)= 0,064
Tryptase	6,82 (2,00)	6,15 (1,12)	T(17)= 0,847

Tabelle 51 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der systolischen Blutdruckwerte

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
1	130,85 (17,28)	136,27 (17,41)	139,17 (12,74)
2	125,62 (16,61)	132,27 (18,44)	131,58 (15,56)
3	138,92 (12,43)	142,00 (22,77)	141,25 (17,85)
4	140,62 (12,22)	150,46 (21,34)	150,42 (21,68)
5	138,23 (14,13)	138,64 (23,29)	133,17 (15,33)
6	129,62 (15,05)	137,36 (17,63)	129,00 (14,91)
7	131,23 (14,24)	135,55 (19,80)	131,42 (13,77)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(4,97; 163,99)= 13,51***	
Interaktion (Z*G)		F(9,94; 163,99)= 1,15 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 33)= 0,413 nicht signifikant	

Tabelle 52 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der diastolischen Blutdruckwerte

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
1	80,00 (11,29)	87,91 (15,14)	79,42 (16,46)
2	81,23 (11,95)	82,36 (15,17)	79,25 (15,03)
3	90,08 (11,13)	87,73 (14,13)	90,00 (14,57)
4	88,39 (12,46)	91,36 (14,79)	90,58 (12,36)
5	86,77 (11,27)	92,36 (15,06)	84,75 (14,07)
6	79,85 (9,63)	86,64 (14,48)	80,83 (13,63)
7	84,46 (8,53)	90,09 (13,36)	83,92 (10,73)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(4,27; 140,91)= 7,43***	
Interaktion (Z*G)		F(8,54; 140,91)= 0,90 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2,33)= 0,55 nicht signifikant	

Tabelle 53 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der HF

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
1	79,08 (11,28)	73,46 (15,51)	82,08 (10,72)
2	78,08 (10,84)	73,00 (13,86)	80,25 (10,47)
3	82,39 (11,44)	73,18 (14,22)	82,58 (8,05)
4	75,92 (11,14)	73,27 (13,94)	82,08 (10,00)
5	77,15 (8,60)	69,91 (11,84)	80,42 (9,63)
6	75,00 (10,11)	71,64 (11,74)	81,50 (10,50)
7	76,77 (13,92)	71,55 (13,32)	78,67 (8,86)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(3,84; 126,63)= 2,50*	
Interaktion (Z*G)		F(7,68; 126,63)= 0,90 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 33)= 2,05 nicht signifikant	

Tabelle 54 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung von Anspannung/Nervosität

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
1	3,71 (1,66)	4,54 (2,09)	3,46 (1,48)
2	3,61 (2,12)	4,33 (2,04)	2,85 (1,74)
3	6,61 (2,69)	6,00 (2,16)	2,33 (2,33)
4	7,63 (2,39)	7,04 (2,59)	7,42 (2,09)
5	3,82 (1,59)	4,38 (1,94)	4,08 (2,05)
6	3,14 (1,59)	4,04 (2,01)	3,46 (1,76)
7	2,68 (0,91)	3,88 (1,94)	3,23 (1,82)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(2,61; 94,11)= 55,22***	
Interaktion (Z*G)		F(5,23; 94,11)= 1,53 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 36)= 0,32 nicht signifikant	

Tabelle 55 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des Kortisol im Speichel

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
1	10,16 (7,73)	5,34 (2,89)	6,33 (1,82)
2	10,71 (12,31)	6,20 (2,58)	6,19 (1,88)
3	6,34 (2,67)	5,26 (3,12)	5,98 (0,64)
4	12,40 (14,48)	9,05 (5,50)	9,19 (3,82)
5	11,85 (12,52)	7,77 (3,99)	13,06 (8,11)
6	11,74 (10,54)	8,11 (3,91)	10,02 (4,69)
7	9,78 (6,06)	7,07 (3,44)	9,09 (3,83)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,66; 38,14)= 3,45 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(3,32; 38,14)= 0,52 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 23)= 1,22 nicht signifikant	

Tabelle 56 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des ECP

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	14,60 (9,60)	10,79 (6,66)	35,79 (59,23)
4	10,99 (5,14)	9,21 (6,07)	31,60 (49,62)
7	7,07 (3,97)	7,76 (4,89)	13,90 (19,99)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,06; 31,77)= 7,13*	
Interaktion (Z*G)		F(2,12; 31,77)= 2,11 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;30)= 1,76 nicht signifikant	

Tabelle 57 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der Tryptase

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	6,93 (4,20)	6,20 (1,48)	6,24 (1,82)
4	7,09 (4,40)	6,18 (1,59)	6,21 (1,78)
7	6,73 (4,03)	6,00 (1,57)	5,66 (1,57)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,95; 58,41)= 14,15***	
Interaktion (Z*G)		F(3,89; 58,41)= 1,75 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 30)= 0,31 nicht signifikant	

Tabelle 58 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der Leukozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	7,54 (1,77)	7,16 (1,84)	7,59 (2,62)
4	8,11 (2,02)	7,63 (1,94)	8,11 (2,57)
7	7,48 (1,95)	7,30 (1,82)	7,97 (2,55)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,93; 53,96)= 12,51***	
Interaktion (Z*G)		F(3,85; 53,96)= 1,15 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 28)= 0,15 nicht signifikant	

Tabelle 59 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der Erythrozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	4,64 (0,40)	4,59 (0,58)	4,90 (0,47)
4	4,75 (0,41)	4,63 (0,54)	4,90 (0,50)
7	4,63 (0,35)	4,50 (0,56)	4,80 (0,52)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,76;49,33)= 13,34***	
Interaktion (Z*G)		F(3,52;49,33)= 1,38 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;28)=0,92 nicht signifikant	

Tabelle 60 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des Hb

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	142,00 (12,11)	141,56 (16,11)	139,56 (14,41)
4	145,00 (12,27)	142,78 (14,75)	139,78 (14,58)
7	141,38 (10,93)	138,78 (15,36)	137,44 (14,43)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,66; 46,45)= 15,17***	
Interaktion (Z*G)		F(3,32; 46,45)= 1,29 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;28)= 0,22 nicht signifikant	

Tabelle 61 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des Hkt

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	0,43 (3,71E-02)	0,42 (4,98E-02)	0,44 (4,09E-02)
4	0,44 (3,80E-02)	0,42 (4,22E-02)	0,43 (4,05E-02)
7	0,43 (3,39E-02)	0,41 (4,56E-02)	0,42 (4,35E-02)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,93; 54,00)= 11,37***	
Interaktion (Z*G)		F(3,86;54,00)= 1,55 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;28)=0,3 nicht signifikant	

Tabelle 62 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des MCV

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	93,23 (2,83)	92,67 (5,24)	88,89 (4,20)
4	92,31 (2,50)	92,22 (5,04)	88,33 (4,42)
7	92,69 (2,43)	92,11 (5,01)	88,22 (4,21)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,96; 54,95)= 11,08***	
Interaktion (Z*G)		F(3,93; 54,95)= 0,82 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 28)= 3,53*	

Tabelle 63 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des MCH

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	30,61 (1,14)	30,89 (2,24)	28,52 (2,03)
4	30,63 (1,12)	30,98 (2,27)	28,62 (2,30)
7	30,53 (1,00)	31,03 (2,23)	28,67 (2,21)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,93; 54,15)= 0,96 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(3,87; 54,15)= 0,92 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 28)= 4,58*	

Tabelle 64 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der MCHC

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	32,84 (0,86)	33,31 (1,04)	32,02 (1,18)
4	33,13 (0,63)	33,60 (1,17)	32,40 (1,42)
7	32,92 (0,90)	33,76 (1,08)	32,54 (1,38)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,93; 53,90)= 10,96***	
Interaktion (Z*G)		F(3,85; 53,90)= 1,90 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 28)= 3,24; nicht signifikant	

Tabelle 65 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der Thrombozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	248,15 (65,83)	290,78 (63,91)	307,22 (68,93)
4	243,77 (72,77)	289,44 (63,77)	313,78 (77,68)
7	240,46 (67,82)	271,33 (53,79)	289,56 (61,04)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,54; 43,17)= 9,33**	
Interaktion (Z*G)		F(3,08; 43,17)= 1,41 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;28)= 2,36 nicht signifikant	

Tabelle 66 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der neutrophilen Granulozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	6,49 (8,17)	3,98 (1,35)	4,02 (1,70)
4	4,31 (1,41)	4,29 (1,48)	4,20 (1,47)
7	4,14 (1,41)	4,11 (1,29)	4,47 (1,64)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,01; 28,40)= 0,33 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(2,03; 28,40)= 0,80 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;28)= 0,54 nicht signifikant	

Tabelle 67 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der eosinophilen Granulozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	0,20 (0,065)	0,19 (0,16)	0,41 (0,42)
4	0,21 (0,078)	0,21 (0,17)	0,34 (0,28)
7	0,20 (0,061)	0,23 (0,18)	0,40 (0,39)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,19; 27,40)= 0,43 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(2,38; 27,40)= 0,97 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;23)= 1,79 nicht signifikant	

Tabelle 68 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der basophilen Granulozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	0,0049 (0,047)	0,026 (0,0055)	0,048 (0,040)
4	0,046 (0,03)	0,036 (0,025)	0,07 (0,11)
7	0,035 (0,039)	0,02 (0,014)	0,06 (0,068)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,44; 28,76)= 0,69 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(2,88; 28,76)= 0,36 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 20)= 0,93 nicht signifikant	

Tabelle 69 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der Monozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	0,67 (0,17)	0,48 (0,19)	0,67 (0,35)
4	0,79 (0,19)	0,55 (0,22)	0,61 (0,29)
7	0,66 (0,22)	0,54 (0,23)	0,60 (0,19)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,70; 47,71)= 0,76 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(3,41; 47,71)= 1,17 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 28)= 2,59 nicht signifikant	

Tabelle 70 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung der Lymphozyten

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	2,29 (0,61)	2,23 (0,67)	2,27 (0,89)
4	2,66 (0,74)	2,48 (0,67)	2,64 (1,22)
7	2,34 (0,59)	2,31 (0,74)	2,35 (0,95)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,85; 51,92)= 14,26***	
Interaktion (Z*G)		F(3,71; 51,92)= 0,26 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2;28)= 0,04 nicht signifikant	

Tabelle 71 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des ICAM 3

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	251,02 (63,32)	248,10 (44,91)	296,87 (103,44)
4	257,59 (57,53)	259,19 (42,52)	307,33 (87,39)
7	241,68 (59,15)	246,79 (39,58)	298,19 (71,11)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,77; 54,99)= 1,76 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(3,55; 54,99)= 0,12 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 31)= 2,36 nicht signifikant	

Tabelle 72 Vergleich der Untergruppen nach Häufigkeit der Quaddelbildung anhand der Veränderung des sIL-2R

Messzeitpunkt	Mehrfach monatlich/seltener MW (SD)	Mehrfach wöchentlich MW (SD)	Täglich MW (SD)
2	449,43 (138,41)	498,56 (106,23)	533,90 (335,95)
4	445,36 (130,86)	484,00 (111,14)	568,90 (336,65)
7	435,43 (117,46)	459,78 (187,28)	539,60 (347,69)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,78; 53,53)= 0,66 nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)		F(3,57; 53,53)= 0,36 nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)		F(2; 30)= 0,73 nicht signifikant	

Tabelle 73 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung von Anspannung/Nervosität

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
1	3,44 (1,53)	4,47 (1,77)
2	3,11 (1,71)	4,40 (2,28)
3	5,78 (2,62)	7,63 (1,42)
4	6,61 (2,47)	8,57 (1,55)
5	3,94 (1,93)	4,37 (1,73)
6	3,30 (1,80)	3,97 (1,74)
7	3,07 (1,65)	3,57 (1,64)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(2,48; 89,15)= 55,96***
Interaktion (Z*G)		F(2,48; 89,15)= 1,90; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 36)= 5,33*

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 74 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der HF

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
1	79,86 (11,28)	76,36 (15,13)
2	78,43 (11,34)	75,86 (13,01)
3	81,19 (10,71)	77,43 (14,00)
4	77,62 (12,66)	76,29 (11,70)
5	78,24 (9,14)	72,71 (12,54)
6	78,38 (11,31)	73,29 (11,01)
7	76,62 (13,04)	73,79 (11,35)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(3,90; 128,54)= 2,82*
Interaktion (Z*G)		F(3,90; 128,54)= 0,67; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 33)= 0,864; nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 75 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des diastolischen Blutdruckwertes

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
1	81,62 (14,74)	82,93 (14,66)
2	80,33 (15,34)	81,86 (11,86)
3	91,86 (11,80)	85,14 (14,30)
4	88,48 (11,41)	92,07 (15,35)
5	89,67 (14,18)	85,93 (12,45)
6	82,86 (13,46)	81,64 (12,13)
7	85,38 (11,50)	86,29 (10,58)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(4,10; 135,13)= 6,78***
Interaktion (Z*G)		F(4,10; 135,13)= 1,65; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 33)= 0,03; nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 76 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des systolischen Blutdruckwertes

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
1	136,76 (16,35)	132,86 (16,09)
2	128,81 (18,75)	131,29 (14,11)
3	140,52 (17,60)	140,71 (18,42)
4	147,52 (13,39)	146,21 (25,87)
5	140,62 (15,55)	130,43 (19,41)
6	134,14 (14,58)	128,29 (18,04)
7	134,52 (14,26)	129,50 (18,15)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(4,80; 158,41)= 12,68***
Interaktion (Z*G)		F(4,80; 158,41)= 1,57; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 33)= 0,45

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 77 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung von Kortisol im Speichel

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
1	6,13 (2,53)	8,36 (7,45)
2	5,91 (1,94)	9,98 (11,08)
3	5,40 (2,05)	6,37 (3,00)
4	9,57 (11,01)	11,11 (4,57)
5	10,53 (9,84)	11,17 (7,25)
6	10,11 (8,30)	9,62 (4,17)
7	8,58 (5,40)	8,47 (3,22)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,73; 39,70)= 3,11; nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,73; 39,70)= 0,58; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 23)= 0,41; nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 78 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des ECP

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	23,16 (42,99)	14,81 (9,73)
4	19,99 (36,31)	11,62 (5,87)
7	10,91 (14,56)	6,95 (3,53)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,06; 32,79)= 5,39*
Interaktion (Z*G)		F(1,06; 32,79)= 1,90; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 31)= 0,62; nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 79 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der Leukozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	7,80 (2,07)	7,20 (1,70)
4	8,42 (2,20)	7,62 (1,70)
7	8,01 (2,11)	7,24 (1,63)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,89; 52,81)= 11,44***
Interaktion (Z*G)		F(1,89; 52,81)= 0,46; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 1,01; nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 80 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der Erythrozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	4,77 (0,43)	4,64 (0,54)
4	4,82 (0,45)	4,72 (0,51)
7	4,71 (0,47)	4,57 (0,49)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,90;53,15)= 15,55***
Interaktion (Z*G)		F(1,90; 53,15)= 0,49 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,51 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 81 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des Hb

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	142,33 (11,66)	141,08 (15,92)
4	143,83 (12,52)	142,92 (14,63)
7	141,00 (11,87)	138,33 (14,90)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,83; 51,09)= 18,76***
Interaktion (Z*G)		F(1,83; 51,09)= 1,17 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1;28)= 0,11 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 82 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des Hkt

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	0,44 (3,58E-02)	0,43 (4,80E-02)
4	0,44 (3,73E-02)	0,43 (4,17E-02)
7	0,43 (3,94E-02)	0,42 (4,22E-02)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,96; 54,74)= 12,99***
Interaktion (Z*G)		F(1,96; 54,74)= 0,24 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,27 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 83 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des MCV

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	91,33 (4,85)	92,50 (3,78)
4	90,83 (4,81)	91,58 (3,53)
7	90,78 (4,78)	91,67 (3,39)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,75; 48,86)= 18,29***
Interaktion (Z*G)		F(1,75; 48,86)= 1,26 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,33 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 84 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des MCHC

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	32,67 (1,24)	32,91 (0,91)
4	32,98 (1,28)	33,22 (0,94)
7	33,09 (1,35)	33,14 (0,80)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,86; 52,02)= 9,98***
Interaktion (Z*G)		F(1,86; 52,02)= 0,86 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,18 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 85 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des MCH

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	29,91 (2,39)	30,40 (1,39)
4	29,98 (2,46)	30,44 (1,48)
7	30,02 (2,41)	30,37 (1,31)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,95; 54,56)= 0,45 nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,95; 54,56)= 0,77 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,32 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 86 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der neutrophilen Granulozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	6,04 (6,94)	3,82 (1,36)
4	4,51 (1,43)	4,12 (1,25)
7	4,53 (1,37)	3,99 (1,25)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,02; 28,43)= 0,38 nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,02; 28,43)= 0,70 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 1,91 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 87 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der eosinophilen Granulozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
3	0,28 (0,31)	0,22 (0,13)
5	0,25 (0,22)	0,26 (0,13)
7	0,28 (0,30)	0,25 (0,14)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,21; 29,06)= 0,19 nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,21; 29,06)= 1,00 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 24)= 0,09 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 88 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der basophilen Granulozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	0,033 (0,025)	0,067 (0,053)
4	0,055 (0,064)	0,041 (0,020)
7	0,037 (0,046)	0,037 (0,048)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,48; 29,55)= 0,87 nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,48; 29,55)= 2,64 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 20)= 0,15 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 89 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der Monozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	0,67 (0,25)	0,53 (0,25)
4	0,71 (0,27)	0,60 (0,21)
7	0,64 (0,17)	0,59 (0,25)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,59; 44,52)= 0,78 nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,59; 44,52)= 0,584 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 1,83 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 90 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der Thrombozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	290,50 (70,60)	267,67 (62,00)
4	288,78 (80,88)	270,00 (63,45)
7	276,22 (68,05)	252,58 (52,30)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,52; 42,67)= 8,09**
Interaktion (Z*G)		F(1,52; 42,67)= 0,19 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,76 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 91 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der Lymphozyten

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	2,36 (0,78)	2,20 (0,53)
4	2,77 (0,95)	2,46 (0,66)
7	2,43 (0,85)	2,25 (0,50)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,87; 52,34)= 14,35***
Interaktion (Z*G)		F(1,87; 52,34)= 0,76 nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 28)= 0,65 nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 92 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des sIL-2R

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	528,86 (239,17)	432,45 (114,30)
4	530,52 (237,93)	443,55 (137,31)
7	500,95 (248,97)	437,73 (176,69)
Haupteffekt Zeit (Z)		F(1,77; 53,11)= 0,40; nicht signifikant
Interaktion (Z*G)		F(1,77; 53,11)= 0,40; nicht signifikant
Haupteffekt Gruppe (G)		F(1; 30)= 1,16; nicht signifikant

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 93 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung des ICAM3

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	271,28 (81,85)	241,97 (53,45)
4	279,71 (72,18)	256,34 (55,78)
7	268,63 (53,83)	238,38 (71,29)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,75; 54,20)= 2,30; nicht signifikant	
Interaktion (Z*G)	F(1,75; 54,20)= 0,14; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 31)= 1,47; nicht signifikant	

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

Tabelle 94 Vergleich der Untergruppen Befall 0 und Befall 1 hinsichtlich der Veränderung der Tryptase

Messzeitpunkte	Befall 0 MW (SD)	Befall 1 MW (SD)
2	6,76 (3,36)	6,32 (2,13)
4	6,80 (3,41)	6,45 (2,47)
7	6,39 (3,16)	6,11 (2,28)
Haupteffekt Zeit (Z)	F(1,93; 57,97)= 12,00***	
Interaktion (Z*G)	F(1,93; 57,97)= 0,52; nicht signifikant	
Haupteffekt Gruppe (G)	F(1; 30)=0,1; nicht signifikant	

(Befall 0= keine Befallzunahme, Befall 1= Befallzunahme)

**Einverständniserklärung
zur Studie über
belastungsbedingte Beschwerden**

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin aufgeklärt worden über ihr Ziel, die praktische Durchführung, den zu erwartenden Nutzen, die möglichen Risiken und die damit verbundenen Belastungen.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile oder Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen.

Ich bin darüber informiert worden, daß während der Studie Blutentnahmen über eine Verweilkanüle stattfinden.

Ich bin auch darüber informiert worden, daß es durch den Belastungstest vorübergehend zu krankheitsspezifischen Beschwerden kommen kann.

Ich habe ein Recht die Ergebnisse der Studie zu erfahren.

Ich bin darüber informiert worden, daß die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, daß jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ort/Datum _____

Unterschrift des Patienten _____

Unterschrift des Arztes _____

Falls Sie die Ergebnisse der Studie erfahren wollen, bitten wir Sie Ihre Adresse anzugeben:

Straße, Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Urticaria Anamnese

1. Wie lange besteht die Urticaria schon bei Ihnen? seit: _____
2. Wie häufig treten oberflächliche Quaddeln bei Ihnen auf?
 - ☐ täglich
 - ☐ mehrfach wöchentlich
 - ☐ mehrfach monatlich
 - ☐ seltener, nämlich: _____
3. Wie lange dauert es bis eine Quaddel wieder verschwindet?
 - ☐ bis zu 24 Stunden
 - ☐ bis zu 72 Stunden
 - ☐ länger als 72 Stunden
4. Wie groß werden die Quaddeln?
 - ☐ stecknadelkopf- bis linsengroß
 - ☐ größer nämlich so groß wie: _____
5. Bevorzugen die Quaddeln bestimmte Körperstellen?
 - ☐ nein
 - ☐ ja, vorwiegend an folgender Stelle _____
 - ☐ ja, ausschließlich an folgender Stelle _____
6. An welchen Körperstellen treten Schwellungen auf?
 - ☐ an den Augenlidern
 - ☐ an den Lippen
 - ☐ an anderen Stellen, nämlich: _____
7. Haben Sie schon einmal eine Schwellung der Zunge, des Gaumens, des Rachens gehabt?
 - ☐ ja, wo genau _____
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
8. Hat eine Schwellung im Halsbereich schon einmal zu Luftnot geführt?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
9. Zu welcher Tageszeit treten die Quaddeln meistens auf?
 - ☐ morgens
 - ☐ mittags
 - ☐ nachmittags
 - ☐ abends
 - ☐ nachts
10. Haben Sie bei einem Quaddelschub schon einmal asthmatische Beschwerden oder Luftnot gehabt?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
11. Können Sie sich zu Beginn der Quaddelsucht an besondere Ereignisse oder akute Erkrankungen erinnern?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
12. Bessert sich oder verschwindet die Urticaria im Urlaub?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
13. Entstehen Quaddeln wenige Minuten nach Kratzen oder Scheuern der Haut?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein

14 Haben Sie bei einem Quaddelschub schon einmal eines oder mehrere der folgenden Anzeichen bemerkt?	ja	unklar	nein
Gelenkschmerzen			
Gelenkschwellungen			
Bauchschmerzen			
Magenbeschwerden, Sodbrennen			
Übelkeit, Erbrechen			
Durchfall			
Fieber			
Augenentzündungen			
Lymphknotenschwellungen			
andere (welche?)			

10 Abkürzungsverzeichnis

IgE/G	Immunoglobulin E/G
IL	Interleukin
CIU	chronisch idiopathische Urtikaria
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
FcεRI	hochaffiner IgE Rezeptor
ASST	autologer Hautserumtest
MHC	Histokompatibilitätshauptkomplex
MBP	Major basic protein
SCF	Stammzellsfaktor
PGL	Prostaglandin
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagenkolonien-stimulierender Faktor
TNF	Tumornekrosefaktor
LC4	Leukotrien C4
PAF	Blutplättchen aktivierender Faktor (platelet activating factor)
H1/H2 Rezeptor	Histamin 1/2 Rezeptor
ICAM	intrazelluläres Adhäsionsmolekül
VCAM	vaskuläres Adhäsionsmolekül
ECP	Kationisches eosinophiles Protein
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
Anti-C1-INH-Antikörper	Anti-C1-Inhibitor-Antikörper
NSAR	nicht steroidalen Antirheumatika
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Diff.BB	Differentialblutbild
NK	Natürliche Killerzelle
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
HHNN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HR	high responder

LR	low responder
TSST	Trierer Sozial Stress Test
HF	Herzfrequenz
RR	BlutdruckVI
NaCl	Natrium-Chlorid
TAS	Toronto Alexithymie Skala
MHF	Marburger Hautfragebogen
IIPC	Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme
SOC	Sense of Coherence (Kohärenzfragebogen)
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent Assay
EIA	Enzyimmunoassay
RIA	Radioimmunoassay
UT	Untersuchungstag
FT	Folgetag (Tag 1 nach dem Stressexperiment)
UR	Gruppe der Urtikariapatienten
KG	Gruppe der hautgesunden Kontrollpersonen
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
SYS	systolischer Blutdruck
DIA	diastolischer Blutdruck
Befall 0	Patientengruppe ohne Befallzunahme
Befall 1	Patientengruppe mit Befallzunahme am Folgetag

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Nicole grosse Kreymborg, geb. Kielbas
Geburtstag:	08.10.1975
Geburtsort:	Leonberg
Status:	Verheiratet
Nationalität:	Deutsch

Schulausbildung:

1982-86	Landern Grundschule Markgröningen
1986-95	Hans-Grüniger-Gymnasium Markgröningen
Juni 1995	Abitur

Universitätsausbildung:

1995-2002	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität, Gießen
August 1997	Physikum (Ärztliche Vorprüfung)
August 1998	Erstes Staatsexamen
März 2001	Zweites Staatsexamen
April 2002	Drittes Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

Oktober 2002- September 2005	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum bzw. Assistenzärztin in der neurologischen Abteilung des Sächsischen Krankenhauses Altscherbitz, Schkeuditz
Seit Oktober 2005	Tätigkeit als Assistenzärztin im Zentrum für Neurologie der Universitätsklinik Gießen/Marburg GmbH, Standort Gießen

12 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Jörg Kupfer. Ihm verdanke ich wertvolle Unterstützung und Beratung, sowohl bei der Durchführung der Studie, als auch bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Ebenso danke ich Dr. med. Volker Niemeier und Prof. Dr. Uwe Gieler für die Beratung und Betreuung der Studie.

Der praktische Teil dieser Arbeit wäre ohne die Mitwirkung zweier Kolleginnen nicht durchführbar gewesen. Daher gilt mein herzlicher Dank für eine angenehme und effiziente Zusammenarbeit Dr. med. Nathalie Stegemann sowie Dr. med. Dodo Burstedt.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen MitarbeiterInnen der Hautklinik der Universitätsklinik Gießen, die bei der Rekrutierung von Patienten behilflich waren und deren notwendige Flexibilität und Verständnis einen reibungslosen Versuchsablauf ermöglichten.

Vielen Dank auch an die MitarbeiterInnen der genutzten Labors. Insbesondere danke ich hier Frau Roth aus dem Liquorlabor des Zentrums für Neurologie der JLU (Leiter Prof. Dr. Oschmann), Frau Christophes aus dem Labor der Hautklinik und Frau Heinemann aus dem Labor der Seltersberg-Klinik (Leiter Prof. Dr. Velcovski).

Mein Dank geht auch nach Trier an die MitarbeiterInnen des Labors von Prof. Dr. Hellhammer, die die Bestimmung des Speichelskortisol durchführten.

Meiner Familie danke ich für vielfältige Hilfe und geduldige Unterstützung nicht nur bei Vollendung dieser Arbeit.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskünfte beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

**Einverständniserklärung
zur Studie über
belastungsbedingte Beschwerden**

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin aufgeklärt worden über ihr Ziel, die praktische Durchführung, den zu erwartenden Nutzen, die möglichen Risiken und die damit verbundenen Belastungen.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile oder Angabe von Gründen aus der Studie auszuscheiden.

Ich bin darüber informiert worden, daß während der Studie Blutentnahmen über eine Verweilkanüle stattfinden.

Ich bin auch darüber informiert worden, daß es durch den Belastungstest vorübergehend zu krankheitsspezifischen Beschwerden kommen kann.

Ich habe ein Recht die Ergebnisse der Studie zu erfahren.

Ich bin darüber informiert worden, daß die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, daß jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ort/Datum _____

Unterschrift des Patienten _____

Unterschrift des Arztes _____

Falls Sie die Ergebnisse der Studie erfahren wollen, bitten wir Sie Ihre Adresse anzugeben:

Straße, Nr.: _____

PLZ; Ort: _____

Urticaria Anamnese

1. Wie lange besteht die Urticaria schon bei Ihnen? seit: _____
2. Wie häufig treten oberflächliche Quaddeln bei Ihnen auf?
 - ☐ täglich
 - ☐ mehrfach wöchentlich
 - ☐ mehrfach monatlich
 - ☐ seltener, nämlich: _____
3. Wie lange dauert es bis eine Quaddel wieder verschwindet?
 - ☐ bis zu 24 Stunden
 - ☐ bis zu 72 Stunden
 - ☐ länger als 72 Stunden
4. Wie groß werden die Quaddeln?
 - ☐ stecknadelkopf- bis linsengroß
 - ☐ größer nämlich so groß wie: _____
5. Bevorzugen die Quaddeln bestimmte Körperstellen?
 - ☐ nein
 - ☐ ja, vorwiegend an folgender Stelle _____
 - ☐ ja, ausschließlich an folgender Stelle _____
6. An welchen Körperstellen treten Schwellungen auf?
 - ☐ an den Augenlidern
 - ☐ an den Lippen
 - ☐ an anderen Stellen, nämlich: _____
7. Haben Sie schon einmal eine Schwellung der Zunge, des Gaumens, des Rachens gehabt?
 - ☐ ja, wo genau _____
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
8. Hat eine Schwellung im Halsbereich schon einmal zu Luftnot geführt?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
9. Zu welcher Tageszeit treten die Quaddeln meistens auf?
 - ☐ morgens
 - ☐ mittags
 - ☐ nachmittags
 - ☐ abends
 - ☐ nachts
10. Haben Sie bei einem Quaddelschub schon einmal asthmatische Beschwerden oder Luftnot gehabt?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
11. Können Sie sich zu Beginn der Quaddelsucht an besondere Ereignisse oder akute Erkrankungen erinnern?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
12. Bessert sich oder verschwindet die Urticaria im Urlaub?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein
13. Entstehen Quaddeln wenige Minuten nach Kratzen oder Scheuern der Haut?
 - ☐ ja
 - ☐ unklar
 - ☐ nein

14 Haben Sie bei einem Quaddelschub schon einmal eines oder mehrere der folgenden Anzeichen bemerkt?	ja	unklar	nein
Gelenkschmerzen			
Gelenkschwellungen			
Bauchschmerzen			
Magenbeschwerden, Sodbrennen			
Übelkeit, Erbrechen			
Durchfall			
Fieber			
Augenentzündungen			
Lymphknotenschwellungen			
andere (welche?)			

Information für Untersuchungsteilnehmer

Sehr geehrte Untersuchungsteilnehmerin,
sehr geehrter Untersuchungsteilnehmer,

Sie haben sich bereit erklärt, an einer Studie über belastungsbedingte Beschwerden teilzunehmen, in deren Rahmen Zusammenhänge zwischen Belastungen, dem Umgang mit Belastungen und Beschwerden (sowohl körperlich, als auch im subjektiven Befinden) untersucht werden sollen. In diesem Zusammenhang werden immunologische und belastungsbezogenen Untersuchungen durchgeführt.

Es gibt hierbei zwei Untersuchungsabschnitte:

1. Ein Belastungstest: In einer akuten ca. 10 minütigen Belastungssituation werden verschiedene immunologische und psychologische Parameter gemessen, die in Zusammenhang mit der empfundenen akuten Belastung stehen. Hierzu ist die Entnahme von Blut und Speichelproben zur Bestimmung der immunologischen Parameter nötig. Zur Gewinnung der Speichelproben werden wir Sie bitten einen Watteträger für ca. 90 Sekunden in den Mund zu nehmen, bis sich dieser mit Speichel vollgesogen hat. Für die Blutentnahmen werden wir Ihnen zu Beginn des Experimentes eine Verweilkanüle legen über die wir zu drei Meßzeitpunkten Blutproben entnehmen wollen. Die insgesamt benötigte Blutmenge (100 ml) entspricht weniger als $\frac{1}{4}$ der Menge, die üblicherweise bei einer Blutspende von den Spendern abgegeben wird. Neben einer kurzen Untersuchung bezüglich akuter körperlicher Beschwerden, müßten Sie danach noch einige Fragebögen zur Persönlichkeit und zu Ihrem aktuellen Befinden ausfüllen.

Der Belastungstest entspricht einer Situation, die Sie wahrscheinlich bereits aus dem Alltag kennen. Es ist daher nicht auszuschließen, daß es zu einer kurzfristigen Verschlechterung Ihrer Hauterscheinungen kommen könnte. In vorhergehenden Studien wurde allerdings bei keinem Patienten unmittelbar anschließend eine Verschlechterung festgestellt.

Der Belastungstest findet in den Räumen der Hautklinik, Gaffkystr. 14, statt.

2. Ein „Tagebuch“: Über einen Zeitraum von 14 Tagen sollen Sie täglich einen vierseitigen Fragebogen ausfüllen, der alltägliche Belastungen, Beschwerden und Ihre Befindlichkeit erfaßt. Für das Ausfüllen dieser Fragebögen benötigen Sie ca. 10 Minuten.

Die erhobenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes. Vor einer Veröffentlichung wird jeder Bezug zu Ihrer Person unkenntlich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Auswertung und Veröffentlichung der Daten erfolgt anonymisiert.

Sie haben jederzeit die Möglichkeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen.

Falls sich weitere Fragen ergeben können Sie beim Studienleiter weitere Informationen bekommen (Dr. J. Kupfer: 0641/99-45684)

Mit freundlichen Grüßen

Dr. J. Kupfer

Prof. Dr. U. Gieler

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
ST AU FEN BER GRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5213-7



9 7 8 3 8 3 5 9 5 2 1 3 3